

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico I
(Psicología Clínica)**



TESIS DOCTORAL

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Sanz Cortés

Directores

M^a Eugenia Olivares Crespo
Juan Antonio Barcia Albacar

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**DEPARTAMENTO DE PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y
TRATAMIENTO PSICOLÓGICO I (PSICOLOGÍA CLÍNICA)**



Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

TESIS DOCTORAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Sanz Cortés

Directores:

**M^a Eugenia Olivares Crespo
Juan Antonio Barcia Albacar**

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**DEPARTAMENTO DE PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y
TRATAMIENTO PSICOLÓGICO I (PSICOLOGÍA CLÍNICA)**



TESIS DOCTORAL

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

TESIS DOCTORIAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Sanz Cortés

Directores:

M^a Eugenia Olivares Crespo

Juan Antonio Barcia Albacar

Madrid, 2015

La enfermedad es el lado nocturno de la vida, una ciudadanía más onerosa. Todos, al nacer somos ciudadanos de dos reinos, el de los sanos y el de los enfermos. Y aunque todos prefiramos usar sólo el buen pasaporte, tarde o temprano cada uno de nosotros se ve obligado, al menos por un tiempo, a identificarse como ciudadano de aquel otro lugar.

Susan Sontag

AGRADECIMIENTOS

Antes de comenzar, me gustaría mostrar mi gratitud a quienes han hecho posible esta tesis doctoral. Este proyecto es el resultado del esfuerzo conjunto, la ayuda y el apoyo de diferentes personas.

En primer lugar a la Dra. M^a Eugenia Olivares. Por su dedicación, insistencia, disponibilidad incondicional, la confianza y el apoyo que me ha concedido a lo largo de este viaje. Desde hace ya muchos años despertarse en mí la ilusión, el interés por el aprendizaje y la inquietud por la investigación. Muchas gracias.

Al Dr. Juan Antonio Barcia. Aposto por este proyecto a su llegada al S^o de Neurocirugía y supuso la continuación del mismo. Por apoyar la necesidad del psicólogo en el abordaje de los pacientes con tumores cerebrales. A la memoria del Dr. Pedro Mata, quien confió inicialmente en este proyecto y transmitió a su equipo de profesionales el deseo de colaborar en esta tarea.

Mi más sincera gratitud y aprecio a los pacientes oncológicos tratados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico de Madrid, quienes hicieron posible realmente este proyecto. Gracias por vuestra generosidad y disposición para ayudar a personas que pueden encontrarse en la misma situación. Todos ellos me ayudaron a continuar cuando las piedras del camino eran demasiado grandes.

Gracias a la Comisión de Docencia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, que dio el visto bueno y los permisos para realizar esta investigación.

A todo el personal del Comité de Neurooncología del Hospital Clínico de Madrid. Especialmente a D. Gustavo Gómez, D. Pedro Alonso, D. Miguel Yus, Dña. Manuela Jorquera, Dr. Manuel de las Heras, Dña. Pino Alcántara y Dr. Pedro Pérez. Por la acogida que hicieron al proyecto, facilitar su integración en la práctica clínica, su interés y sus aportaciones. Gracias.

Infinitas gracias a la Dra. Cristina Fernández, epidemióloga del Hospital Clínico de Madrid por su ayuda y valiosas aportaciones en los análisis estadísticos. Y sobre todo por involucrarse desinteresadamente en este proyecto.

Gracias a la Dra. Sara Fernández Guinea por su orientación en la selección de las pruebas neuropsicológicas, que han aportado rigor metodológico al proyecto.

Al Dr. Juan Antonio Cruzado, uno de los impulsores de la Psico-oncología en España. Por el interés que ha mostrado desde el primer día en que esta tesis doctoral se realizará y por el trabajo que hace desde la Universidad Complutense con más de quince promociones de psico-oncólogos.

A mi familia, en especial a mis padres y mi hermana, a ellos les debo quien soy. Me enseñaron a ser constante ante los objetivos y retos que uno se proponga en la vida. Sin este aprendizaje, no creo que hubiera finalizado esta tesis doctoral. Gracias por vuestro apoyo incondicional y confianza.

A Ricardo. Por la ayuda, el amor y las renunciaciones personales para que este sueño se hiciera realidad. Gracias por estar a mi lado incluso en los momentos difíciles, por haber compartido la carga y por creer en mí cuando yo dudaba.

Este proyecto refleja muchas horas de trabajo y momentos robados a mi familia y amigos. Gracias por la paciencia y por seguir estando ahí, en especial a mi abuelo Juan, Inés, Juan Carlos y Paloma.

INDICE

	Página
I. Fundamentación teórica. Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales	1
<i>Capítulo 1. Clasificación histológica de los gliomas.....</i>	<i>7</i>
1. Introducción.....	7
2. Tumores neuroepiteliales de estirpe glial.....	10
3. Clasificación de los astrocitomas de la OMS (grado malignidad).....	12
3.1. Astrocitomas de grado I	12
3.2. Astrocitomas de grado II.....	13
3.3. Astrocitomas de grado III	16
3.4. Astrocitomas de grado IV	16
3.5. Gliomatosis cerebro.....	18
4. Clasificación de los tumores oligodendrogiales de la OMS (grado malignidad).....	19
4.1. Tumores oligodendrogiales de grado II.....	19
4.2. Tumores oligodendrogiales de grado III.....	20
<i>Capítulo 2. Epidemiología de los tumores del SNC.....</i>	<i>21</i>
1. Introducción.....	21
2. Epidemiología cuantitativa.....	22
2.1. Datos de incidencia y prevalencia de los tumores del SNC en España.....	22
2.2. Datos de mortalidad de los tumores del SNC en España.....	24
2.3. Datos de supervivencia de los tumores del SNC en España.....	25
3. Epidemiología analítica.....	26
3.1. Factores de riesgo de incidencia.....	26
3.2. Factores de riesgo de mortandad.....	31
3.3. Factores protectores.....	35
<i>Capítulo 3. Manifestaciones clínicas de los gliomas.....</i>	<i>37</i>
1. Introducción.....	37
2. Manifestaciones clínicas de los gliomas.....	39

2.1. Manifestaciones clínicas generales de los glioma.....	40
2.2. Manifestaciones clínicas focales de los gliomas.....	41
<i>Capítulo 4. Métodos de diagnóstico de los gliomas.....</i>	<i>51</i>
1. Introducción.....	51
2. Exploración física y neurológica.....	51
3. Técnicas de neuroimagen.....	53
<i>Capítulo 5. Técnicas de tratamiento de los gliomas.....</i>	<i>59</i>
1. Introducción.....	59
2. Cirugía.....	60
2.1 Consideraciones previas a la cirugía de los gliomas.....	61
2.2. Técnicas de neuroimagen en la planificación quirúrgica.....	63
2.3. Objetivos perseguidos con la cirugía y procedimiento quirúrgico.....	64
2.4. Procedimiento del mapeo intraoperatorio.....	71
2.5. Complicaciones de la cirugía.....	72
3. Radioterapia.....	73
3.1. Principios básicos de la radioterapia.....	74
3.2. Radioterapia conformada en 3 dimensiones (3D).....	75
3.3. Aspectos actuales en el tratamiento de radioterapia en gliomas.....	76
3.4. Otras técnicas de radioterapia.....	80
3.5. Efectos iatrogénicos (neurotoxicidad de la radioterapia).....	81
4. Quimioterapia.....	82
4.1. Temozolamida.....	84
4.2. Otros agentes quimioterápicos.....	86
4.3. Tratamiento locorregional: Implantes de carmustina (Gliadel®).....	87
4.4. Terapias dirigidas a nuevas dianas.....	87
4.5. Consideraciones específicas en el tratamiento de quimioterapia en pacientes con gliomas de bajo grado.....	89
4.6. Consideraciones específicas en el tratamiento de quimioterapia en pacientes con	

gliomas de alto grado.....	90
<i>Capítulo 6. Calidad de vida relacionada con la salud.....</i>	<i>91</i>
1. Introducción.....	91
2. Desarrollo de la Calidad de Vida relacionada con la salud (CVRS).....	91
3. Definición de calidad de vida relacionada con la salud en Oncología.....	94
3.1. Características de la calidad de vida.....	98
4. Aplicaciones de la calidad de vida en Oncología.....	103
5. Instrumentos de medida de la calidad de vida en Oncología.....	107
<i>Capítulo 7. Calidad de vida en pacientes con gliomas.....</i>	<i>115</i>
1. Introducción.....	115
2. Dimensiones afectadas de la calidad de vida en pacientes con gliomas.....	117
2.1. Variables más relevantes de la calidad de vida en pacientes con gliomas.....	122
3. Evolución de la calidad de vida durante la enfermedad.....	128
4. Factores asociados a la calidad de vida.....	129
4.1. Relativos al paciente.....	129
4.2. Relativos a la enfermedad.....	131
4.3. Relativos al tratamiento.....	135
5. Propuesta de un modelo de la calidad de vida.....	139
<i>Capítulo 8. Ansiedad y depresión en pacientes con gliomas.....</i>	<i>161</i>
1. Introducción.....	161
1.1. Consideraciones previas de la ansiedad y depresión.....	162
2. Ansiedad y depresión en pacientes con gliomas.....	163
3. Curso y evolución de los síntomas de ansiedad y depresión.....	166
4. Factores asociados a la ansiedad y depresión.....	175
4.1. Relativos al paciente.....	175
4.2. Relativos a la enfermedad.....	177
4.3. Relativos al tratamiento.....	181
5. Relación entre calidad de vida, ansiedad y depresión en pacientes con gliomas.....	183

<i>Capítulo 9. Déficits neurocognitivos en pacientes con gliomas.....</i>	185
1. Introducción.....	185
2. Descripción de las alteraciones cognitivas en pacientes con gliomas.....	189
3. Papel del glioma en los déficits cognitivos.....	191
1.1. Gliomas de bajo grado.....	197
1.2. Gliomas de alto grado.....	198
4. Factores asociados al rendimiento cognitivo en gliomas.....	206
4.1. Relativos al paciente.....	207
4.2. Relativos a la enfermedad.....	209
4.3. Relativos a los tratamientos.....	212
5. Relación entre calidad de vida y rendimiento cognitivo en pacientes con gliomas.....	228
II. Trabajo de investigación. Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales.....	231
1. Aspectos generales.....	233
2. Variables de estudio.....	237
2.1. Calidad de vida.....	238
2.2. Síntomas de ansiedad y depresión.....	238
2.3. Variables neurocognitivas.....	239
2.3.1. Atención.....	239
2.3.2. Función ejecutiva.....	240
2.3.3. Función psicomotora.....	241
2.3.4. Lenguaje.....	242
2.3.5. Habilidades viso-constructivas.....	242
2.3.6. Habilidades viso-espaciales.....	242
2.3.7. Memoria.....	243
2.4. Variables de control y moduladoras.....	245
3. Instrumentos de medida.....	247
3.1. Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Brain Tumor (FACT-Br).....	247
3.2. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS).....	249

3.3. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC).....	252
3.4. Subescalas de la Escala de Memoria de Wechsler III (WSM-III).....	254
3.5. Test de la campana.....	258
3.6. Trail Making Test (Ay B).....	259
3.7. Escala de figuras incompletas, subescala del WAIS-III.....	261
3.8. Test de organización visual de Hooper.....	262
3.9. Test de Copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas.....	263
3.10. Test de Vocabulario de Boston.....	264
3.11. Fluidez verbal semántica y fonológica.....	266
3.12. Test del Mapa Zoo (Escala de BADS: Behaviorual assessment of the dysexecutive syndrome).....	268
3. 13. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI abreviada.....	270
4. Procedimiento general de la investigación.....	271
4.a) Procedimiento de la presente investigación.....	271
4.b) Proceso de intervención médico-quirúrgica.....	275
<i>Estudio I: Estudio de la calidad de vida ansiedad, depresión y rendimiento neurocognitivo previo a la cirugía en pacientes con sospecha de glioma.....</i>	
1. Introducción.....	279
2. Objetivos específicos e hipótesis.....	281
3. Metodología del Estudio I.....	291
3.1 Participantes.....	291
3.2. Diseño del estudio y variables implicadas.....	292
3.3. Procedimiento.....	294
3.4. Análisis estadísticos.....	298
4. Resultados.....	300
4.1. Datos descriptivos de la muestra evaluada.....	300
4.2. Calidad de vida.....	304
4.2.1. Datos descriptivos de la calidad de vida.....	304

4.2.2. Datos comparativos con población oncológica general y con la específica de tumores cerebrales.....	306
4.3. Síntomas de ansiedad y depresión.....	307
4.3.1. Datos descriptivos.....	307
4.3.2. Datos comparativos con población oncológica española.....	308
4.4. Datos descriptivos de las funciones neurocognitivas.....	308
4.4.1. Resultados comparativos con los valores normativos.....	308
4.4.2. Porcentaje de déficits clínicos en las funciones neurocognitivas antes de la cirugía.....	316
4.5. Relación variables dependientes con factores sociodemográficos y médico-clínicos.....	318
4.5.1. Calidad de vida.....	318
4.5.1.a) Género de la muestra.....	318
4.5.1.b) Crisis epilépticas.....	319
4.5.1.c) Síntomas de ansiedad y depresión.....	320
4.5.1.d) Rendimiento neurocognitivo.....	321
4.5.1.e) Otros factores (grado de malignidad del glioma, lateralidad y comorbilidad con otras patologías).....	324
4.5.2. Síntomas de ansiedad y depresión.....	324
4.5.2.a) Grado de malignidad del glioma.....	325
4.5.2.b) Rendimiento neurocognitivo.....	325
4.5.3. Rendimiento neurocognitivo.....	327
4.5.3.a) Edad y nivel educativo.....	328
4.5.3.b) Grado de malignidad del glioma.....	334
4.5.3.c) Otros factores (lateralidad y comorbilidad con otras patologías).....	336
5. Conclusiones.....	337
<i>Estudio II: Estudio de los cambios en calidad de vida, ansiedad, depresión y rendimiento neurocognitivo tres meses después de la cirugía en pacientes con gliomas.....</i>	<i>347</i>
1. Introducción.....	347

2. Objetivos específicos e hipótesis.....	348
3. Metodología del Estudio II.....	367
3.1 Participantes.....	367
3.2. Diseño del estudio y variables implicadas.....	369
3.3. Procedimiento.....	370
3.4. Análisis estadísticos.....	374
4. Resultados.....	376
4.1. Datos descriptivos de la muestra evaluada.....	376
4.2. Calidad de vida.....	378
4.2.1. Datos descriptivos de la calidad de vida.....	378
4.2.2. Datos comparativos con población oncológica general y con la específica de tumores cerebrales.....	380
4.2.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía y tres meses después).....	381
4.3. Síntomas de ansiedad y depresión.....	382
4.3.1. Datos descriptivos.....	382
4.3.2. Datos comparativos con población oncológica española.....	382
4.3.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía y tres meses después).....	383
4.4. Rendimiento neurocognitivo.....	384
4.4.1. Resultados comparativos con los valores de referencia.....	384
4.4.2. Porcentaje de déficits clínicos tres meses después de la cirugía.....	389
4.4.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía y tres meses después).....	391
4.4.3.a) Gliomas de bajo grado.....	391
4.4.3.b) Gliomas de alto grado.....	392
4.5. Relación de las variables dependientes con los factores sociodemográficos y clínico-médicos tres meses después de la cirugía.....	395

4.5.1. Calidad de vida.....	395
4.5.1.a) Síntomas de ansiedad y depresión.....	395
4.5.1.b) Rendimiento neurocognitivo.....	396
4.5.1.c) Otros factores sociodemográficos y médico-clínicos.....	399
4.5.2. Síntomas de ansiedad y depresión.....	400
4.5.2.a) Historia psicopatológica previa.....	401
4.5.2.b) Situación de la enfermedad oncológica.....	401
4.5.2.c) Rendimiento neurocognitivo.....	402
4.5.2.d) Otros factores sociodemográficos y médico-clínicos.....	404
4.5.3. Rendimiento neurocognitivo.....	405
4.5.3.a) Grado de malignidad del glioma.....	407
4.5.3.b) Hemisferio.....	409
4.5.3.c) Corticoterapia.....	411
4.5.3.d) Progresión de la enfermedad (resultados RMN).....	413
4.5.3.e) Varianza del rendimiento neurocognitivo a los tres meses de la cirugía en función de los factores médico-clínicos.....	414
4.5.3.f) Otros factores médico-clínicos.....	417
5. Conclusiones.....	418
<i>Estudio III: Estudio de los cambios en calidad de vida, ansiedad, depresión y rendimiento cognitivo seis meses después de la cirugía en pacientes con gliomas.....</i>	
1. Introducción.....	435
2. Objetivos específicos e hipótesis.....	437
3. Metodología del Estudio III.....	458
3.1 Participantes.....	458
3.2. Diseño del estudio y variables implicadas.....	458
3.3. Procedimiento.....	460
3.4. Análisis estadísticos.....	464
4. Resultados.....	467

4.1. Datos descriptivos de la muestra evaluada.....	467
4.2. Calidad de vida.....	470
4.2.1. Datos descriptivos de la calidad de vida.....	470
4.2.2. Datos comparativos con población oncológica general y con la específica de tumores cerebrales.....	471
4.2.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía, tres y seis meses después).....	472
4.3. Síntomas de ansiedad y depresión.....	473
4.3.1. Datos descriptivos.....	473
4.3.2. Datos comparativos con población oncológica española.....	474
4.3.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía, tres y seis meses después).....	475
4.4. Rendimiento neurocognitivo.....	476
4.4.1. Resultados comparativos con los valores de referencia.....	476
4.4.2. Porcentaje de déficits clínicos seis meses después de la cirugía.....	481
4.4.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía, tres y seis meses después).....	485
4.4.3.a) Gliomas de bajo grado.....	486
4.4.3.b) Gliomas de alto grado.....	489
4.5. Relación de las variables dependientes con los factores sociodemográficos y clínico-médicos seis meses después de la cirugía.....	493
4.5.1. Calidad de vida.....	494
4.5.1.a) Grado de malignidad del glioma.....	494
4.5.1.b) Corticoterapia.....	494
4.5.1.c) Síntomas de ansiedad y depresión.....	495
4.5.1.d) Rendimiento neurocognitivo.....	496
4.5.1.e) Otros factores sociodemográficos y médicos-clínicos.....	500
4.5.2. Síntomas de ansiedad y depresión.....	501

4.5.2.a) Rendimiento neurocognitivo.....	501
4.5.2.b) Otros factores.....	504
4.5.3. Rendimiento neurocognitivo.....	506
4.5.3.a) Grado de malignidad del glioma.....	506
4.5.3.b) Corticoterapia.....	508
4.5.3.c) Progresión de la enfermedad (resultados de la RM).....	510
4.5.3.d) Tipo de cirugía aplicada.....	512
4.5.3.e) Varianza del rendimiento neurocognitivo a los seis meses de la cirugía en función de los factores médico-clínicos.....	514
4.5.3.f) Otros factores médico-clínicos.....	516
4.6. Variables predictoras de la calidad de vida a los seis meses de la cirugía.....	517
5. Conclusiones.....	523
III. Discusión	541
IV. Resumen	578
V. Referencias bibliográficas	589
VI. Anexos	625
Anexo I. Datos normativos y referenciales.....	627
Anexo II. Protocolo de evaluación.....	641

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES

CON TUMORES CEREBRALES

La consideración de la calidad de vida dentro del ámbito de la Salud obedece a la incorporación del modelo biopsicosocial en el tratamiento de las enfermedades crónicas. Actualmente, el concepto de calidad de vida se considera como punto de referencia en el diseño y planificación de los programas terapéuticos.

En el caso de los gliomas este constructo es uno de los aspectos más determinantes en el abordaje multidisciplinar de los pacientes, debido a las limitaciones respecto a la curación completa de la enfermedad. Y su mantenimiento se considera uno de los objetivos prioritarios de los tratamientos oncológicos.

De todas las dimensiones de la calidad de vida, la dimensión psicológica parece adquirir un papel determinante en la valoración subjetiva de estos pacientes, tal y como se indica en la literatura científica reciente. Entre las variables psicológicas más relevantes se han señalado a los síntomas de ansiedad y depresión, así como los déficits en el rendimiento neurocognitivo.

En la actualidad se considera que los pacientes con glioma tienen un mayor riesgo de presentar síntomas de ansiedad y depresión respecto a otras localizaciones tumores, debido a la complejidad de la situación vital que experimentan estos enfermos y como manifestaciones directas del daño orgánico producido por el propio tumor. Los déficits neurocognitivos suponen unos de los problemas más frecuentes de la enfermedad, con un impacto negativo en el desempeño funcional de las diferentes áreas del paciente y la pérdida de su independencia. Las funciones neurocognitivas más afectadas en pacientes con gliomas son los dominios atencionales, memoria y funciones ejecutivas.

Entre los factores que pueden impactar de manera negativa en la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como en el rendimiento neurocognitivo, el propio tumor es uno de los más citados, aunque un escaso número de investigaciones ha analizado su papel sin la influencia de otras variables, es decir, de forma previa a la cirugía.

El presente trabajo se incluye dentro del limitado número de investigaciones que analiza la calidad de vida y las variables psicológicas más importantes de los pacientes con glioma de

forma previa a su exéresis quirúrgica. El objetivo principal es determinar el efecto del tumor en los aspectos psicológicos más relevantes de estos pacientes, sin la influencia de otros factores como pueden ser los tratamientos oncológicos o los fármacos de soporte.

Este trabajo se ha estructurado en tres partes: una primera parte teórica, que pretende aportar información relevante sobre la enfermedad oncológica a estudio y fundamentar la parte empírica de la investigación. En la segunda parte se expondrá este trabajo empírico formado por una investigación longitudinal que se divide en tres estudios: antes de la cirugía, tres y seis meses después de la misma. De esta forma, además de conocer el efecto directo del tumor, se pretende dar respuesta a cómo evolucionan la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo una vez que la situación clínica de los pacientes se modifica por la realización de la exéresis quirúrgica para resección del glioma y la aplicación de los tratamientos oncológicos adyuvantes. En último lugar, la tesis finaliza con una discusión de los resultados empíricos hallados y la aportación al conocimiento científico sobre la calidad de vida y las variables determinantes de la misma en pacientes con gliomas.

En la parte teórica se ha realizado una introducción sobre los tumores cerebrales a estudio para facilitar la comprensión de la enfermedad, así como de los aspectos más relevantes en el abordaje multidisciplinar de los gliomas. Los primeros cinco capítulos recogen la clasificación histológica de los gliomas, epidemiología de los tumores del Sistema Nervioso Central, manifestaciones clínicas más frecuentes, métodos de diagnóstico y técnicas de tratamiento de los gliomas.

A continuación se analizarán el concepto de calidad de vida asociado a la salud, incluyendo las definiciones más utilizadas en el campo de la Oncología y las características inherentes a este constructo. Asimismo, se indican los instrumentos de medida de este constructo que en la actualidad se aplican, haciendo especial hincapié en aquellos específicos de población oncológica (Capítulo 6). Posteriormente, se aborda de forma más concreta el estado científico de la cuestión en pacientes con gliomas, recogiendo las dimensiones más afectadas y los aspectos

más relevantes en la calidad de vida de los pacientes con glioma; así como los factores moduladores reconocidos en la literatura científica al uso. Además, se incluye el modelo actual de evaluación clínica de la calidad de vida y sus componentes en esta población (Capítulo 7).

Los dos siguientes capítulos hacen referencia a dos de los aspectos psicológicos más frecuentes en pacientes con gliomas y relevantes de su calidad de vida: los síntomas de ansiedad y depresión (Capítulo 8) y el rendimiento neurocognitivo (Capítulo 9). En ambos, se recoge la prevalencia de los problemas clínicos derivados, su evolución durante la enfermedad oncológica y los factores moduladores que se asocian a cada uno de ellos. Por último, se revisara la literatura sobre la relación entre la calidad de vida y este conjunto de variables psicológicas, para establecer el papel que éstas desempeñan en la valoración subjetiva de la enfermedad.

CAPÍTULO 1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS GLIOMAS

1. Introducción

Los tumores primarios del Sistema Nervioso presentan una serie de peculiaridades que les distinguen, en cierto modo, de otros tumores del organismo. Las características diferenciales de los gliomas es importante es su carácter infiltrante, seguido de su dificultad de diseminarse fuera del neuroeje y de la preferencia de ciertas lesiones en originarse en localizaciones cerebrales específicas (Ruiz & Arrazola, 2010).

La clasificación de estos tumores es una tarea difícil debido a la compleja histogénesis de las células del SNC, ya que cada tipo celular que lo conforma (astrocitos, oligodendroglía, neuronas, epéndimo, revestimiento aracnoideo, tejido conectivo, microglía, etc.) puede originar un tipo de neoplasia. En este sentido, las lesiones más frecuentes son aquellas que se originan en el cerebro a partir de las células neuroepiteliales (97% de todos los tumores), dividiéndose en (Ver Tablas 1-2):

- Tumores gliales
- Tumores no gliales
- Tumores neuronales y mixtos neurogliales.

Desde mediados del siglo XIX se han realizado múltiples clasificaciones de los tumores cerebrales, siendo la realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Kleihues, Burger & Scheithauer, 1993) la más aceptada en la literatura científica y utilizada en las guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2011). Dicha clasificación en su 4ª edición (Louis, Ohgaki, Wiestler & Cavenee, 2007) incluye aspectos morfológicos, citogenéticos, genética molecular y marcadores inmunológicos, cuyo fin es una aplicación universal y con validez pronóstica (Vilar & Gil, 2008).

Tabla 1. Clasificación de la OMS de los tumores neuroepiteliales de estirpe glial (4ª edición, 2007)

	Tipo	Subtipo
TUMORES ESTIRPE GLIAL	Tumores astrocitarios	Astrocitoma pilocítico - Astrocitoma pilomixoide Astrocitoma subependimario de células gigantes Xantastrocitoma pleomorfo Astrocitoma difuso - Astrocitoma fibrilar - Astrocitoma gemistocítico - Astrocitoma protoplásmico Astrocitoma anaplásico Glioblastoma - De células grandes - Gliosarcoma Gliomatosis cerebri
	Tumores oligodendrogiales	Oligodendroglioma Oligodendroglioma anaplásico
	Tumores oligoastrocíticos	Oligoastrocitoma Oligoastrocitoma anaplásico

En los tumores cerebrales primarios no se realiza una clasificación sobre la base del estadiaje TMN (Sobin & Wittekind, 2009) ya que el tamaño de la lesión (T) en estas lesiones es menos relevante que su histología o ubicación. Respecto al estado nodular (N), no corresponde su consideración porque el cerebro y la médula no tienen sistema linfático y, en último lugar, la diseminación metastásica (M) es aplicable en raras ocasiones, dado que la vida de la mayoría de pacientes con neoplasias del SNC no se prolonga el tiempo suficiente para que se disemine la enfermedad por otros órganos (Vilar & Gil, 2008).

En la 4ª edición para los tumores del SNC, propuesta por la OMS (Louis et al., 2007) se establece una escala de graduación para determinar la malignidad, según las características histológicas del tumor. Los grados histológicos son los siguientes:

- El grado I: incluye lesiones de bajo potencial proliferativo, naturaleza frecuentemente discreta, y posibilidad de curación al realizar una resección quirúrgica completa como única estrategia de tratamiento.
- El grado II: incluye lesiones por lo general infiltrantes y de baja actividad mitótica pero que recurren. Algunos tipos de tumores tienden a avanzar a grados más altos de malignidad.

- El grado III: incluye lesiones de malignidad histológica probada en general en forma de actividad mitótica, con capacidad de infiltración claramente expresada y anaplasia.
- El grado IV: incluye lesiones que presentan actividad mitótica propensa a la necrosis y en general, asociadas a una evolución prequirúrgica y postquirúrgica rápida de la enfermedad.

Tabla 2. Clasificación de la OMS del resto de tumores del SNC (4ª edición, 2007)

Origen	Tipo
1. TUMORES NEUROEPITELIALES NO GLIALES	Tumores ependimarios
	Tumores plexos coroideos
	Otros tumores neuroepiteliales
	Tumores región pineal
	Tumores embrionarios
2. TUMORES NEUROEPITELIALES NEURONALES Y MIXTOS NEUROGLIALES	Tumores neuronales y glioneuronales
3. TUMORES NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES	Schwannoma
	Neurofibroma
	Perineurinoma
	Tumor maligno envoltura de nervios periféricos (MPNST)
4. TUMORES MENINGES	Tumores células meningoteliales
	Tumores mesenquimales
	Lesiones melanocíticas primarias
	Otras neoplasias relacionadas meninges
5. LINFOMAS Y NEOPLASIAS HEMATOPOYÉTICAS	Linfomas malignos
	Plasmocitoma
	Sarcoma glanulocítico
6. TUMORES CELULAS GERMINALES	Germinoma
	Carcinoma embrionario
	Tumor seno endodérmico
	Coilocarcinoma
	Teratoma
7. TUMORES REGIÓN SILLA TURCA	Tumor mixto células germinales
	Craniofaringioma
	Tumores células granulares
	Pituicitoma
	Oncocitoma células fusiformes adenohipofisis
8. TUMORES METASTASICOS	Adenoma de hipofisis

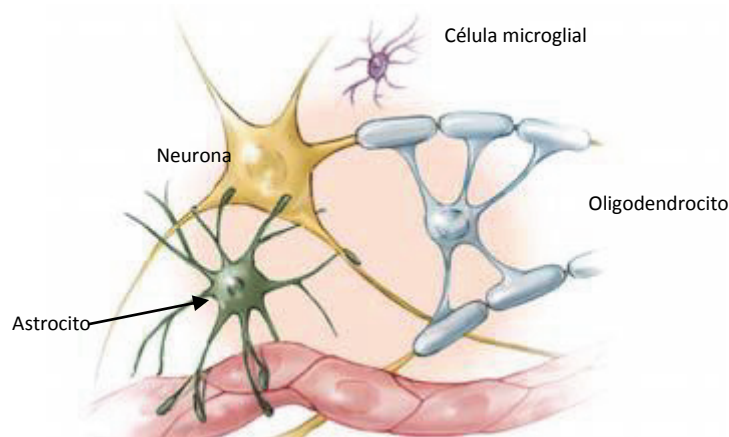
A partir de este momento, se hará referencia a los tumores neuroepiteliales de estirpe glial, es decir, astrocitomas, oligodendrogliomas y gliomas mixtos, por ser el objeto de estudio empírico, debido a su elevada frecuencia dentro de los tumores del SNC en población adulta.

2. Tumores neuroepiteliales de estirpe glial

Los tumores gliales o gliomas son lesiones cerebrales en los que participan las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos) que brindan nutrientes, oxígeno y otro tipo de soporte a las neuronas (Véase Imagen 1). Los astrocitos son las células responsables de la reparación del cerebro, que se dividen a su vez en: a) astrocitos protoplasmáticos que se hayan en la sustancia gris y b) astrocitos fibrosos que se encuentran en la sustancia gris y blanca. Ambos tipos tienen terminaciones citoplásmicas que contienen la *proteína fibrilar glial ácida (GFAP)*, la cual desempeña un papel importante en la aparición de los astrocitomas. Por su parte, los oligodendrocitos son los responsables de la formación de la vaina de mielina de las fibras nerviosas del SNC, y se cree que influyen en el medio bioquímico de las neuronas. Estos tienen cuerpos celulares pequeños y algunas prolongaciones delicadas, en sus citoplasmas no hay filamentos y se encuentran en hileras a lo largo de las fibras nerviosas o circundando los cuerpos de las células nerviosas. En función de estos dos tipos de células existen tres tipos de tumores:

- a) Tumores astrocitarios o astrocitomas
- b) Tumores oligodendrogliales u oligodendrogliomas
- c) Tumores oligoastrocíticos o gliomas mixtos

Imagen 1. Células gliales del SNC



Fuente: www.jama.com

- a) Los tumores astrocitarios o astrocitomas son los más frecuentes de todas las lesiones neuroepiteliales (75% de todos los gliomas), con un comportamiento clínico diversificado y con diferentes grados de diferenciación. Como su nombre indica, estas lesiones están constituidas por células morfológica e inmunohistoquímicamente parecidas a los astrocitos. En general, son tumores sólidos con una consistencia y textura análogas a la sustancia blanca, aunque a veces pueden ser quísticos. Los signos de malignidad se representan anatómicamente por un carácter invasivo e histológicamente por dediferenciación celular (Vaquero & Coca, 2004).
- b) Los tumores oligodendrogliales u oligodendrogliomas representan entre un 4% a un 18,8% de los tumores neuroepiteliales y se derivan de las células que le dan nombre, oligodendrocitos (Coons, Johnson, Scheithauer, Yates & Pearl, 1997). En los últimos años se observa un ligero aumento en su incidencia debido al refinamiento de los criterios diagnósticos, que permite distinguirlos de los astrocitomas. Los tumores oligodendrogliales aparecen principalmente en la edad adulta, con un pico máximo de incidencia entre la cuarta y sexta década de vida (García-López, 2010). Este mismo autor señala que su buen pronóstico, con respecto a los astrocitomas, se basa en las diferencias en la conducta biológica y en su mayor sensibilidad a los tratamientos sistémicos

empleados. Estos tumores constituyen lesiones de aspecto variable, con color gris rosado y consistencia blanda (mucoide) o bien algo más firme que la del tejido cerebral. En el 40% de los casos existe una rica vascularización y en el 70% se observan calcificaciones, casi siempre en relación con zonas de necrosis o de degeneración mucoide (Vaquero & Coca, 2004).

- c) Los tumores oligoastrocíticos o gliomas mixtos tienen una inequívoca participación de los dos tipos celulares: astrocitos y oligodendrocitos, aunque son los gliomas más difícil de definir. Histológicamente, las células tumorales pueden estar entremezcladas o formando áreas diferentes dentro del mismo tumor (Vaquero & Coca, 2004).

3. Clasificación de los astrocitomas de la OMS (grado malignidad)

3.1. Astrocitomas de grado I

- Astrocitoma pilocítico

Estas lesiones tienen una tasa de incidencia de 0,27 casos nuevos por 100.000 habitantes al año (Lantos, Louis, Rosenblum & Kleihues, 2002) y por término medio representan en torno al 2% de todos los tumores primarios del SNC. Aunque se considera un tumor pediátrico, los pacientes con neurofibromatosis de tipo 1 están predispuestos a este tipo de tumor en vía óptica y, con menor intensidad, en el tronco encefálico. En niños son los gliomas más frecuentes ya que constituyen en 10% de todos los astrocitomas cerebrales y el 85% de los cerebelosos (Perry, 2005).

Estas lesiones son definidas como tumores benignos y permanecen estáticos durante periodos largos de tiempo, sin sufrir cambios progresivos hacia la neoplasia (Vaquero & Coca, 2004). A nivel histológico, un astrocitoma pilocítico es una neoplasia bifásica que contiene áreas en las que las células están laxamente distribuidas sobre un fondo microquístico y, otras áreas más compactas en las que los astrocitos piloides se disponen sobre un fondo densamente fibrilar (Prayson & Cohen, 2000). En estas lesiones es común encontrar una proliferación vascular similar

a la observada en los astrocitomas malignos, aunque no implica el mismo pronóstico (Prayson & Cohen, 2000; Lantos et al., 2002).

- Astrocitoma subependimario de células gigantes

Es un tipo de tumor poco frecuente que se desarrolla próximo al agujero de Monro, pudiendo crecer hacia el ventrículo lateral o hacia el tercer ventrículo (Almenar, 2009). Estas lesiones están asociadas a la esclerosis tuberosa, sugiriéndose que su desarrollo se debe a la expansión de un nódulo hamartomatoso subependimario (Ironsides, Moss, Louis, Lowe & Weller, 2002; Lantos et al., 2002).

Desde el punto de vista histológico, está constituido por grandes células más o menos redondeadas, de amplio citoplasma que frecuentemente están entremezcladas con células fusiformes de menor tamaño (Vaquero & Coca, 2004). Los astrocitos neoplásicos suelen disponerse en nidos, láminas o distribuirse perivascularmente, con núcleos excéntricamente localizados y redondeados u ovalados, que contienen una fina trama cromatinica granular y un pequeño nucléolo (Almenar, 2009).

3.2. Astrocitomas de grado II

- Astrocitoma pilomixóide

Este tumor se considera una variedad del astrocitoma pilocítico que presenta una mayor incidencia en edad pediátrica (edad media de 10 meses), observándose casos raros en niños mayores o adultos jóvenes. Son tumores sólidos, circunscritos y localizados en el hipotálamo y quiasma óptico

Los síntomas asociados a este tumor, tanto en el diagnóstico como en la progresión del mismo son: dificultad en el desarrollo evolutivo, alteración del nivel de conciencia, emesis y debilidad generalizada (Brat et al., 2008). A diferencia de los astrocitomas pilocíticos, carecen de

patrón bifásico, no contiene fibras de Rosenthal y, excepcionalmente presentan cuerpos granulares eosinofílicos (Almenar, 2009).

- Xantoastrocitoma pleomorfo

Este tipo de astrocitoma es relativamente infrecuente y afecta a personas jóvenes (2ª y 3ª décadas de la vida) que presentan historia de crisis epilépticas durante varios años (Vaquero & Coca, 2004; Almenar, 2009). El 90% de estos tumores son superficiales y supratentoriales, con predominio en los lóbulos parietal y temporal, estando bien delimitados con áreas sólidas o quísticas. Los xantoastrocitomas son de evolución lenta y se observa una supervivencia libre de recidiva a los 10 años del 60% (National Cancer Institute, 2011).

A nivel histológico, estas lesiones presentan un cuadro característico constituido por células fusiformes u ovals, que se acompañan frecuentemente con citoplasmas espumosos y vacuados, que expresan la proteína ácida fibrilar de la glía (*GFAP*) (Vaquero & Coca, 2004). A pesar de que sus núcleos sean pleomórficos, pueden observarse mitosis sin presentar necrosis ni hiperplasia endotelial vascular (Vaquero & Coca, 2004).

- Astrocitomas difusos

Los astrocitomas difusos presentan una tasa de incidencia de 0,15 casos nuevos por 100.000 habitantes/año (suponen entre un 5 y 15% de los astrocitomas) (Lantos et al., 2002). Tienen una supervivencia media que oscila entre los 5 y los 8 años, ya que pueden progresar hacia astrocitomas de grado III o IV (Perry, 2003). Este tipo de tumor es propio de los hemisferios cerebrales y presentan una naturaleza infiltrante, de contorno pobremente definido y sin límites claros que permitan fácilmente su diferenciación respecto del tejido cerebral (Vaquero & Coca, 2004). Estas neoplasias pueden crecer por determinados tractos de la sustancia blanca, espacios perivasculares y en otras estructuras del encéfalo con su epicentro ubicado en la sustancia blanca produciendo infiltración cortical (Almenar, 2009).

Los astrocitomas difusos presentan atipías nucleares y carecen de actividad mitótica, hiperplasia endotelial y necrosis (Louis et al., 2007) con dos alteraciones genéticas comunes: mutación en TP53 (aproximadamente en la mitad de los casos) y la hiperexpresión PDGFR α (Lantos et al., 2002). En función del tipo morfológico de astrocito que constituya el elemento tumoral predominante, se van a diferenciar tres variedades tumorales (Vaquero & Coca, 2004): a) astrocitoma fibrilar; b) astrocitoma protoplásmico y c) astrocitoma gemistocítico.

- a) Astrocitoma fibrilar (Almenar, 2009): está constituido predominantemente por astrocitos estrellados con prolongaciones finas y largas y los núcleos son redondeados, mostrando rara vez alguna figura mitótica. La distribución de este tipo de lesiones se correlaciona con la cantidad de sustancia blanda, siendo el lóbulo frontal la zona más frecuente de aparición.
- b) Astrocitoma protoplásmico (Almenar, 2009): está constituido por células que se asemejan a los astrocitos protoplásmicos localizadas en la sustancia gris. Se trata de lesiones infrecuentes, localizadas preferentemente en los lóbulos parietales y frontales. A nivel histológico tienen citoplasmas estrellados de prolongaciones más cortas, gruesas y escasas que los anteriores, con un núcleo central o lateralizado.
- c) Astrocitoma gemistocítico (Almenar, 2009): este tumor se considera una variante del anterior porque las células son parecidas, con un citoplasma más hinchado y con abundantes gliofilamentos de disposición periférica. Las prolongaciones son múltiples, cortas y finas, con un núcleo de disposición excéntrica. Aunque estos tumores presentan una localización preferentemente hemisférica, en ocasiones se sitúan en torno a los vasos sanguíneos, formando rosetas perivasculares. McLendon, Provenzale & Gray (2006) sostienen que estas lesiones se transforman con frecuencia en astrocitomas de grado III.

3.3. Astrocitomas de grado III

- Astrocitoma anaplásico (AA)

A partir de diferentes estudios moleculares, se estima que estos tumores representan un estadio intermedio o de transición entre el astrocitoma difuso y el glioblastoma multiforme (Kleihues & Cavenee, 2000; Van Meir et al., 2010). El pico de incidencia del astrocitoma anaplásico ocurre preferentemente en la quinta década de vida, situándose entre el pico del astrocitoma difuso en la cuarta década y del glioblastoma multiforme en la sexta. Estos tumores pueden desarrollarse en cualquier parte del SNC, aunque su distribución más frecuente es en los lóbulos cerebrales, estando directamente relacionado con la cantidad de sustancia blanca de cada uno de ellos.

Los astrocitomas anaplásicos son lesiones variables, pudiendo observarse desde tumores bien circunscritos hasta tumores infiltrativos sin márgenes discernibles. Por definición, un astrocitoma anaplásico no presenta necrosis (Louis et al., 2007) y deben presentar frecuentes figuras mitóticas, aumento de la celularidad y atipia nuclear (McLendon, Provenzale & Friedman, 2006; Martínez, Sola & Rico, 2009). Al igual que los astrocitomas difusos tienen una elevada frecuencia de mutación p53, pero dichas anomalías cromosómicas no son específicas de este tipo de neoplasia (Vilar & Gil, 2008).

En estas lesiones se observan vascularizaciones abundantes y sus alteraciones corren paralelas al grado de malignidad (Vaquero & Coca, 2004) siendo características la presencia de vasos glomeruloides e hiperplasia de sus endotelios o de sus células parietales.

3.4. Astrocitomas de grado IV

- Glioblastoma multiforme (GBM)

El glioblastoma multiforme es el tumor neuroepitelial más frecuente, con una tasa de incidencia ajustada a la población mundial de 2,60 casos nuevos por 100.000 habitantes (Lantos et al., 2002). La supervivencia de estas lesiones no es superior a los dos años tras el diagnóstico

(Ironsides et al., 2002) y el tratamiento multidisciplinar en estos casos tiene fines paliativos. El 70% de estos tumores se originan en los lóbulos frontales y temporales, un 20% en zonas parietales y en menor porcentaje en regiones occipitales y en ganglios basales (Ironsides et al., 2002). Con frecuencia afecta a más de un lóbulo cerebral y en ocasiones tienen una presentación bilateral como consecuencia de la extensión del tumor a través del cuerpo calloso (Vaquero & Coca, 2004).

Ironsides et al., (2002) señalan que suele existir una tumefacción asimétrica de los hemisferios con aplanamiento de las circunvoluciones que están por encima del tumor, observándose irregularidades en la superficie cuando invade el córtex. Las lesiones de pequeño tamaño (3 o 4 centímetros) pueden tener un contorno circular si están localizados en la sustancia blanca de los lóbulos frontal o temporal (Almenar, 2009). Además, informa que si la lesión es de mayor tamaño o invade el hemisferio y los tractos interhemisféricos, este contorno es irregular.

Las alteraciones genéticas más corrientes en estas neoplasias son las ganancias del cromosoma 7 o partes del mismo, así como las pérdidas del cromosoma 10 seguidas por pérdidas en 9p (Witlsare, Rasheed, Friedman, Friedman & Bigner, 2000; Van Meir et al., 2010).

Al igual que los astrocitomas anaplásicos, se considera que estas lesiones pueden desarrollarse de *novo*, sin neoplasia astrocitaria preexistente (glioblastomas primarios) o bien a partir de un astrocitoma difuso o anaplásico previos (glioblastoma secundario). En ambos tipos de tumor, se debe presentar necrosis e hiperplasia vascular glomeruloide (Almenar, 2009). El glioblastoma primario es el más frecuente de los dos, con una tasa de incidencia ajustada de 2,57 nuevos casos por 100.000 habitantes y se desarrollan rápidamente en pacientes con una edad media de 62 años. El glioblastoma secundario se desarrolla a partir de astrocitomas difusos de bajo grado o astrocitomas anaplásicos. La tasa de incidencia ajustada es de 0,16 por 100.000 habitantes/año y la edad media de aparición es de 45 años (Ruiz & Arrazola, 2010).

Vaquero & Coca (2004) indican que a nivel histológico estas lesiones presentan un patrón de alta variabilidad tanto de un tumor a otro como en diferentes áreas de la misma neoplasia. Sin embargo, es particular de los glioblastomas multiformes la alta densidad celular, la elevada

cantidad de figuras de mitosis, el pleomorfismo nuclear y la existencia de zonas de necrosis. Con frecuencia las células tumorales se disponen en torno a las áreas de necrosis y se pueden apreciar focos hemorrágicos de amplitud variable. Asimismo, estos autores señalan que el patrón vascular de estas lesiones se caracteriza por la presencia de hiperplasia endotelial y proliferación perivascular del tejido conectivo.

3.5. Gliomatosis cerebri

Una última variante de los tumores astrocitarios es la gliomatosis cerebri, que debido a sus peculiaridades no se incluye en los apartados anteriores, constituyendo una entidad única. Se define como una diseminación difusa de las células tumorales que puede afectar a ambos hemisferios, con preservación de las estructuras neurales (Vilar & Gil, 2008; Almenar, 2009). Esta entidad presenta un mal pronóstico y es la forma más extrema de glioma difuso infiltrante, que puede extenderse a áreas del tronco cerebral y médula espinal (Kleihues & Cavenee, 2000). Este proceso puede aparecer a cualquier edad y afecta a los dos géneros por igual, situándose su mayor incidencia entre los 40 y 50 años de edad. Aunque no se conocen alteraciones genéticas o anomalías cromosómicas específicas para esta lesión, si se han observado que los cambios cromosómicos presentes no son similares a los observados en los astrocitomas considerándose como categoría genética separada (Vilar & Gil, 2008). Estos últimos autores señalan que esta patología presenta naturaleza histológica de glioma de bajo grado (grado II), aunque puede producirse hacia áreas secundarias de alto grado de malignidad. Asimismo, Almenar (2009) informa que en estas lesiones se observa una infiltración difusa de la sustancia gris y blanca por células fusiformes, pudiendo encontrarse figuras mitóticas con número variable.

4. Clasificación de los tumores oligodendrogliales de la OMS (grado malignidad)

4.1. Tumores oligodendrogliales de grado II

- Oligodendrogliomas

Estos tumores son poco frecuente ya que constituyen el 5-20% de todos los gliomas, llegando en algunas series hasta el 25% (García-López, 2010). Se clasifican por la OMS como grado II de límites bien definidos pero no encapsulados, que afectan principalmente a la sustancia blanca y a la corteza cerebral adyacente (Vaquero & Coca, 2004). La mayoría de estas lesiones afectan a áreas frontotemporales en adultos jóvenes o de mediana edad, y casi nunca se desarrollan en el tronco cerebral, el cerebelo o la médula espinal (Almenar, 2009). De forma específica, Vaquero & Coca (2004) señalan que más de la mitad de estas lesiones se localizan en el lóbulo frontal, cerca del ventrículo lateral o invadiendo en cuerpo calloso, siendo el lóbulo temporal el menos afectado por los mismos.

La consistencia de estos tumores es sólida, aunque pueden tener áreas de reblandecimiento o incluso quistes y focos de calcificación. En los oligodendrogliomas se observan dos tipos de células: minigemistocitos y oligodendrocitos fibrilares (Almenar, 2009). Diversos estudios genéticos han demostrado que entre el 60 y el 92% de los casos muestran pérdidas alélicas en el brazo corto del cromosoma 1 ($1p$) y en el largo del 19 ($19q$) (Lopes & VandenBerg, 2007; García-López, 2010). Por definición los oligodendrogliomas no pueden tener actividad mitótica significativa, hiperplasia endotelial o necrosis; sin embargo estas lesiones pueden evolucionar a formas anaplásicas o a astrocitomas de mayor grado de malignidad (Vaquero & Coca, 2004; García-López, 2010).

- Gliomas mixtos

Se consideran una variante de los oligodendrogliomas, a pesar de ser los más difíciles de definir (Perry, 2003), debido a las diferentes respuestas de estos a los tratamientos utilizados (García-López, 2010). Estos tumores están representados por aquellos oligodendrogliomas en

cuyo seno se pueden identificar astrocitos fibrosos, protoplásmicos y gemistocitos (Almenar, 2009). De acuerdo con la clasificación de la OMS, se definen como neoplasias de grado II. A nivel histológico, se reconocen dos tipos de patrones básicos: a) forma difusa, en la que se aprecia una mezcla de astrocitos y oligodendrocitos, sin formar comportamientos separados, y b) forma bifásica, donde la lesión compacta los dos componentes (oligodendroglioma y astrocitario) que ocupan áreas geográficamente separadas (Almenar, 2009).

De igual forma que en el resto de los oligodendrogliomas, las alteraciones genéticas en estas lesiones, son las pérdidas alélicas en *1p* y *19q*, supuestas localizaciones de genes supresores (Marín Palomo & Ríos, 2009), siendo la que ocurre en el *19q* la más frecuente (30-60% de los gliomas mixtos).

4.2. Tumores oligodendrogliales de grado

- Oligodendroglioma anaplásico

Estos tumores suponen el 3,5% de todos los gliomas malignos, pudiendo originarse a partir de un oligodendroglioma de grado II o aparecer sin lesión predecesora detectable (Almenar, 2009). Este tipo de lesión tiene predilección por los lóbulos frontales y, macroscópicamente, suelen ser lesiones grisáceas de localización subaracnoidea que presentan consistencia blanda mucoide. En estos tumores se evidencian áreas convencionales de grado II y zonas de morfología más abigarrada, caracterizadas por la presencia de hiper celularidad, pleomorfismo nuclear, hipercromasia, actividad mitótica alta, proliferación microvascular y necrosis (García-López, 2010).

CAPÍTULO 2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES DEL SNC

1. Introducción

En términos absolutos el cáncer en España es la segunda causa de muerte, con 91.623 muertes en el año 2000 lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones (López-Abante et al., 2005). El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de muchos tumores malignos y la mejora en los tiempos libres de enfermedad debido a los avances diagnósticos y terapéuticos, ha supuesto un aumento significativo del número de pacientes con esta patología.

En el caso de los tumores primarios del Sistema Nervioso Central (SNC), estos constituyen el 2% de todas las patologías oncológicas (Ferlay, Bray, Pisani & Parkin, 2004) y de todos ellos, las neoplasias cerebrales representan del 85% al 90% (Levin, Leibel & Gutin, 2001). Los gliomas representan el 50% de todos los tumores del SNC, seguidos por los meningiomas que componen el 20% (Véase Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de los tumores cerebrales primarios modificado de Ruiz & Arrazola (2010)

Tipo	Frecuencia
Glioblastoma multiforme (grado IV OMS)	25%
Astrocitomas (grados I al III de la OMS)	15%
Meningioma	15%
Otros tumores cerebrales	11%
Neurinoma	9%
Otros gliomas	7%
Tumores de la glándula pineal	5%

En diferentes estudios epidemiológicos de EEUU, se estima que la incidencia combinada de tumores primarios del SNC fue de 12 por cada 100.000 personas/año, siendo la cifra específica para tumores de alto grado de 7 por cada 100.000; con una mortalidad total estimada del orden de 4,7 por 100.000/año (Instituto Nacional del Cáncer, 2011). A escala mundial, en el año 2000 se diagnosticaron casi 176.000 nuevos casos de tumores cerebrales primarios, siendo la mortalidad estimada de 128.000 personas.

Los tumores cerebrales primarios suponen un importante problema de salud pública, al ser enfermedades de mal pronóstico vital, con marcado deterioro funcional y elevada carga de discapacidad, lo que implica una elevada demanda asistencial y un magno consumo de recursos sociosanitarios (López Ramírez, 2009). Para poder proporcionar a estos enfermos la asistencia óptima que cada caso requiere, es imprescindible disponer de información de calidad en cuanto a la incidencia, prevalencia y supervivencia de los tumores del SNC (Bondy et al., 2008).

2. Epidemiología cuantitativa

2.1. Datos de incidencia y prevalencia de los tumores del SNC en España

En los tumores del SNC, la incidencia real es difícil de establecer porque algunos de ellos son asintomáticos y se descubren mediante autopsias. Además las cifras estadísticas pueden variar según su procedencia, ya que son diferentes si se obtienen de series quirúrgicas, de certificados de defunción, de series de autopsia o de otras fuentes (López Ramírez, 2009).

A pesar de ello, en los últimos 30 años se ha identificado un incremento de las tasas de incidencia en las neoplasias cerebrales primarias debido fundamentalmente a: a) las mejoras en el diagnóstico por imagen; b) el aumento de la esperanza de vida y c) una mayor exposición a determinadas sustancias ambientales y ocupacionales que se asocian con un incremento del riesgo de este tipo de lesiones (Fisher, Schwartzbaum, Wrensch & Wiemels, 2007).

Según el Instituto Nacional de Estadística en España la tasa de incidencia para los tumores del SNC en hombres oscila entre 5,7-9,63 por 100.000/año y en las mujeres entre 4,71-6,95 por 100.000/año. En el año 2005 se informó de una incidencia absoluta de 3.000 pacientes/año, siendo estos datos similares a la incidencia indicada por Bondy et al. (2008) para los países desarrollados. Respecto a las tasas específicas por edad, estas lesiones manifiestan un pico en los primeros años de la infancia (entre los 5 y 14 años) representando entre el 19-20% de todos los cánceres. En adultos la mayor incidencia se sitúa por encima de los 45 años y a partir de los 70-75

años se observa un brusco descenso, que podría ser debido, al menos en parte, a la falta de un diagnóstico o a la existencia de registros adecuados. Asimismo, respecto al género en todos los grupos de edad, excepto en los de 0 a 4 años, las tasas son más elevadas en hombres que en mujeres (López Ramírez, 2009).

Por su parte, los datos de incidencia en función de la histología de los tumores del SNC son muy dispersos y varían de acuerdo a varios factores entre los cuales cabe citar: a) el tipo de publicación, b) el año en que se realizó el análisis, y c) el número de pacientes registrados con tumores del SNC sin confirmación histológica. En España las competencias sanitarias están transferidas a las Comunidades Autónomas, lo que implica que cada una tiene su propio registro. Por ejemplo, en el Registro de Cáncer de Girona la distribución para los tumores del SNC entre 1994 y 2004, exceptuando los linfomas y los meningiomas, fue: tumores astrocitarios (49,3%), oligodendrogliomas y oligoastrocitomas (3,4%), tumores ependimarios (2,6%), embrionarios (3,7%) y tumores sin confirmación histológica (41,0%) (Fuentes, Marcos-Gragera, Vilardell, Villa-Freixa & Pérez-Bueno, 2011). En la misma línea, Vilar & Gil (2008) resumen las cifras aportadas en el registro de Castilla-La Mancha, que a modo de ejemplo reflejan los datos de incidencia de este tipo de tumores en España (Véase Tabla 4).

En último lugar, las estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), a partir del proyecto Globocan (2002) indicaron que la prevalencia de los tumores cerebrales en España es de 4008 personas, siendo en hombres de 2105 y en mujeres de 1903. López Ramírez (2009) indicó que se aprecia una elevación muy evidente de la prevalencia de estas patologías en los últimos años, detallada en la Tabla 5.

Tabla 4. Incidencia relativa de las afectaciones cerebrales en todas las edades. Vilar & Gil (2008)

	Incidencia relativa	Incidencia absoluta 100.000 hab.año (nº de casos)	Incidencia calculada para 1.8000.000 población estimada CLM (nº de casos)
Glioma:	(50%)		
- Glioblastoma multiforme	30%	4,5	81
- Astrocitoma anaplásico	10%	1,5	27
- Gliomas de bajo grado	10%	1,5	27
Meningiomas	15-20%	2,6	47,25
Tumores hipofisarios	10%	1,5	27
Meduloblastoma	4-8%	0,9	16,2
Ependimomas	1-8%	0,6	10,8
Hemangiomas-MAV	3%	0,45	8,1
Neurinomas	6%	0,9	16,2
Oligodendrogliomas	2%	0,3	5,4
Sarcomas	2%	0,3	5,4
Tumores glándula pineal	0,4-1%	0,12	2,16
Linfomas	1%	0,15	2,7
Craneofaringiomas	0,5%	0,075	1,35
No especificado	3%	0,45	8,1

CLM: Castilla La Mancha

Basada en Central Nervous System tumors, chapter 28, page 794. Principles and Practice of Radiation Oncology. Fourth Edition. 2004

Tabla 5. Prevalencia según la IARC para el año 1998

	Casos anuales	Prevalencia 1 año	Prevalencia 3 años	Prevalencia 5 años
Hombres	1647	649	1673	2210
Mujeres	1185	387	1010	1353

Tabla tomada de López Ramírez (2009)

2.2. Datos de mortalidad de los tumores del SNC en España

El estudio de la mortalidad para estos tumores se ha centrado fundamentalmente en el encéfalo, por representar el 97% de todas las defunciones de los tumores malignos del SNC. En el año 2000, los tumores cerebrales causaron la muerte de 1358 personas (Balaña & Roussos, 2006), lo que supuso el 2,4% de las causas de muerte relacionadas con cáncer y se situó entre las primeras causas de fallecimiento por esta enfermedad.

En general, los países desarrollados presentan mayores tasas de mortalidad por tumores del SNC que los no desarrollados, observándose cifras de 4,1 para hombres y del 2,7 para mujeres por 100.000 habitantes/año respectivamente (Bondy et al., 2008). En relación a los países subdesarrollados, los datos epidemiológicos disponibles sobre estos tumores pueden estar sesgados debido a la falta de registros sobre enfermedades oncológicas y por las elevadas tasas de enfermedades infecciosas y otras patologías que se mantienen en la actualidad. De forma específica, los gliomas de alto grado (grado III-IV de la OMS) tienen una mortalidad específica anual del 70% (Martínez, Sola & Rico, 2009) y las causas del fallecimiento, suelen ser el crecimiento local y la infiltración o compresión de las estructuras adyacentes (López Ramírez, 2009).

En los últimos años, se ha registrado un aumento progresivo en la tasa de mortalidad, que puede deberse a: a) cambios en las clasificaciones; b) mejor calidad de los certificados de defunción; c) mejoras de las técnicas diagnósticas y d) mejor acceso de la población a los servicios sanitarios (diagnóstico y tratamiento) (Vilar & Gil, 2008).

2.3. Datos de supervivencia de los tumores del SNC en España

En la actualidad, se dispone de los datos de supervivencia del proyecto EUROCARE 4 (1988-2002), observándose cifras inferiores al 20% a los cinco años para de los tumores del SNC en España (Véase Tabla 6), comparables a los países del resto de la Unión Europea. No obstante, en la interpretación de estos resultados es necesario considerar el pronóstico de los tumores cerebrales primarios más comunes, es decir, los gliomas por suponer en torno al 50% de todos los casos, como se ha indicado anteriormente. Así, las medias de supervivencia oscilan desde los 6 a los 8 años en los astrocitomas y oligodendrogliomas de bajo grado (I y II), hasta los 8 ó 12 meses en los gliomas de grado IV (Balaña & Roussos, 2006).

Tabla 6. Supervivencia relativa de los tumores del SNC en España (EUROCARE 4)

	Observaciones	Prevalencia 1 año	Prevalencia 3 años	Prevalencia 5 años	IC 95%
Hombres	1647	649	1673	2210	16-22
Mujeres	1185	387	1010	1353	14-22

Tabla tomada de López Ramírez (2009)

Fuentes et al. (2011) aportaron datos similares a partir de la serie de Girona, observando un 16% de supervivencia global a los cinco años (IC 95%) para tumores cerebrales, excluyendo los meningiomas y otros tumores histológicamente benignos. Para los tumores astrocitarios el porcentaje fue de 14,6%, mientras que para los oligodendrogliomas y gliomas mixtos la cifra fue de 35,7%. El análisis de los tumores astrocitarios por grado histológico mostró que los glioblastomas presentaban una supervivencia a 5 años del 4,7%, los astrocitomas anaplásicos del 7,1% y los astrocitomas difusos (grado II) del 37%.

3. Epidemiología cualitativa/analítica (Etiología)

Al contrario que en otros tipos de cánceres, son escasos los datos concluyentes sobre la etiología de los tumores del SNC y, actualmente no queda claro el papel de diferentes variables en el desarrollo y/o en prevención de estas neoplasias. Así, entre los factores de riesgo que han demostrado una mayor asociación destacan la predisposición familiar y las radiaciones ionizantes. Por otro lado, la mayor parte de la literatura científica se ha centrado en determinar los factores pronóstico de los gliomas, principalmente asociándolos a la eficacia de los tratamientos oncológicos.

3.1. Factores de riesgo de incidencia

3.1. a) Intrínsecos

Uno de los factores más considerado en este ámbito ha sido el género de los pacientes, indicándose que la distribución se establece de forma global en un 56% en hombres y un 44% en

mujeres (López Ramírez, 2009). Los glioblastomas multiformes, meduloblastomas y craneofaringiomas son un 40% más frecuentes en los hombres (Louis et al., 2007), mientras que los meningiomas, neurinomas y los astrocitomas son más frecuentes entre las mujeres (Vaquero & Coca, 2004).

Otro de los factores es la raza de la población, con un riesgo adicional dependiendo de la naturaleza histológica de la lesión. Así se ha observado el doble de incidencia de gliomas de alto grado en la etnia blanca con respecto a la negra (Louis et al., 2007), y datos contrarios en el caso de los meningiomas ya que son más frecuentes en personas de raza negra (Vaquero & Coca, 2004).

3.1.b) Ambientales ocupacionales

Los estudios epidemiológicos son poco concluyentes respecto a los resultados de estos factores, que incluyen la dieta, el tabaco, alcohol y otros factores ocupacionales o ambientales. Davis (2007) señala que este hecho, probablemente, se debe a que el proceso de iniciación de los tumores primarios del SNC está relacionado con la confluencia de múltiples y diferentes causas (Véase Tabla 7). López Ramírez (2009) divide este tipo de factores en: i) derivados de agentes químicos; ii) factores físicos y iii) factores biológicos.

3.1.b.i) Factores derivados de agentes químicos

Algunos autores (Fisher et al., 2007; Wen & Kerasi, 2008) sugieren que determinados agentes utilizados en la agricultura, como por ejemplo los componentes N-nitrosos, podrían aumentar la incidencia de estos tumores, siendo la profesión de agricultor una de las más citadas en la literatura en este área de conocimiento. Se han encontrado resultados contradictorios respecto a otras sustancias nocivas, como por ejemplo tintes del pelo, metales (arsénico, plomo, mercurio), derivados del antraceno, cloruro de vinilo, diferentes fármacos y los gases anestésicos durante el parto (Clapp, Jacobs & Loechler, 2008).

Asimismo se ha propuesto la existencia de una relación entre el desarrollo de tumores cerebrales y el uso comercial de pesticidas, aunque actualmente es necesaria tener cautela en la interpretación de los datos al desconocerse la naturaleza de dicha asociación (Alavanja et al., 2005; Clapp, Jacobs & Loechler, 2008).

Tabla 7. Factores extrínsecos relacionados con riesgo tumores cerebrales

Naturaleza	Agente	Utilización
Químicos	Arsénico	Producción cobre, conservación de la lana, pesticida en plantas de algodón
	Plomo	Baterías, soldaduras, radiografía, gasolina, pintura, cerámica
	Mercurio	Termómetros, empastes, baterías, cremas faciales
	Pesticidas	Prevención, destrucción, repelente, regulador de plantas
	Benceno	Plásticos, resinas, nylon, lubricantes, tintes, detergentes, cigarrillos
	Metileno	Película fotográfica, pesticidas, pintura
	Tolueno	Pinturas, esmaltes, adhesivos, tintes de pieles
	Xileno	Agente de limpieza, industria de la piel, gasolinas
	Tinte del pelo	Productos colorantes del pelo
Radiación	Ionizante	Material radioactivo, alto voltaje, centrales nucleares
	No ionizante	Microondas, frecuencias electromagnéticas

Tabla tomada de López Ramírez (2009)

3.1.b.ii) Factores físicos

Traumatismos craneoencefálicos (TCE)

Algunos autores (Fisher et al., 2007; Wen & Kerasi, 2008) consideran la influencia de los TCE y de las cicatrices por fractura con hundimientos, como las causas de meningiomas y gliomas. Sin embargo, este dato debe interpretarse con precaución ya que en la cultura occidental el porcentaje de TCE está presente en un elevado porcentaje de la población general (30%), que no corresponde con la prevalencia de los tumores cerebrales. Por ello, no se considera éste como un factor etiológico excepto en los casos raros de coincidencia del tumor con la cicatriz por trauma.

Radiaciones ionizantes

Sólo es posible establecer una relación causal con las radiaciones ionizantes a dosis terapéuticas (Balaña & Roussos, 2006; Fisher et al., 2007; Wen & Kerasi, 2008). De esta forma, la irradiación previa puede incrementar el riesgo de desarrollar tumores astrocíticos y meningiomas en pacientes tratados previamente por adenomas hipofisarios, craneofaringiomas entre otros; así como, la aplicación de irradiaciones profilácticas del neuroeje en los niños afectos de leucemia linfoblástica aguda (Louis et al., 2007).

Radiaciones no ionizantes

En junio de 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera nota descriptiva solicitando prudencia en el uso de los teléfonos móviles y aportó datos en los que parecía existir una relación entre el uso del teléfono móvil y un mayor riesgo de padecer un tumor cerebral. Además, concluyó la necesidad de mantener abiertos estudios que determinen el riesgo de los campos de radiofrecuencia de los teléfonos móviles.

Sin embargo, los datos relativos a la exposición a campos de radiofrecuencia emitidos por los teléfonos móviles continúan siendo contradictorios. Los estudios no muestran un aumento significativo en el riesgo de gliomas asociado a la alta exposición de telefonía móvil (Fisher et al., 2007; Wen & Kerasi, 2008), pero se deben tener en cuenta las importantes limitaciones metodológicas de estos estudios, que pueden interferir en los resultados obtenidos: a) la tecnología de los teléfonos móviles ha variado enormemente en los últimos tiempos; b) el uso y la población que lo utiliza también ha cambiado en los últimos años; c) los periodos de latencia considerados son inadecuados, y d) falta de diferenciación del lóbulo afectado (lóbulo temporal) y de grado de malignidad de la lesión (López Ramírez, 2009).

3.1.b.iii) Factores biológicos

En este momento se conoce que algunos virus en animales son capaces de inducir tumores cerebrales cuando se inoculan intra-cerebralmente. El número y tipo de tumor depende

de la edad del animal y del sitio de la inyección, aunque no se ha podido demostrar la presencia de partículas víricas en las células tumorales cerebrales en humanos (García de Sola, n.d.).

3.1.c) Factores genéticos

La predisposición genética en los tumores cerebrales es infrecuente, aunque juega un papel determinante en un número muy reducido de estas neoplasias. Balaña & Roussos (2006) señalan la existencia de una serie de enfermedades con una afectación simultánea neural y epitelial de extirpe congénita y carácter hereditario, resumidas en la Tabla 8. En último lugar, se han descrito casos de gemelos que han desarrollado el mismo tipo de tumor como puede ser el meduloblastoma; así como, se han descrito familias con una incidencia elevada de tumores cerebrales por encima de la población normal (López Ramírez, 2009).

3.1.d) Tumores previos

En este sentido, está documentado un aumento de la incidencia de tumores cerebrales primarios, como por ejemplo meningiomas, en pacientes con otros determinados tipos de cáncer previos con ratios estandarizados, que oscilan entre 1,6 (cáncer de mama y colón, relativamente) (Malmer, Tavelin, Henriksson & Grönberg, 2000) y 3,3 (carcinoma de pulmón de células pequeñas) (Teppo, Salminen & Pukkala, 2001).

Tabla 8. Tumores cerebrales asociados a factores genéticos. López Ramírez (2009)

Enfermedad	Mayor riesgo	Localización de alteración genética
Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromas, gliomas ópticos, astrocitomas, tumores derivados de la cresta neural, germinales	Cromosoma 17
Neurofibromatosis tipo 2	Schwannomas y neurinomas del acústico, ependimomas y meningiomas	Cromosoma 22
Esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville	Astrocitomas y hamartomas	Cromosomas 9 y 16
Enfermedad de von Hippel-Lindau	Hemangioblastomas de cerebro y médula espinal y tumores renales	Cromosoma 3
Síndrome de Turcot	Glioblastomas, meduloblastomas y tumores digestivos	Cromosomas 3 y 5
Síndrome de Gorlin	Meduloblastomas	Cromosomas 1 y 9
Síndrome de Li Fraumeni	Gliomas, meduloblastomas, cáncer de mama, sarcomas, leucemias y tumores adrenales	Cromosoma 17

3.2. Factores de riesgo de mortalidad

Los factores pronóstico en el campo de la Oncología son fundamentales porque ayudan a:

a) predecir la evolución de la enfermedad en cada paciente; b) predecir la supervivencia; c) seleccionar el tratamiento oportuno; d) comprender la enfermedad; e) comparar resultados de las técnicas terapéuticas; f) diseñar estudios clínicos, y g) estratificar pacientes.

De esta forma, la supervivencia media de los pacientes con gliomas está más influenciada por algunos factores pronósticos (Véase Tabla 9) que por los tratamientos aplicados, principalmente en los gliomas de alto grado (Vilar & Gil, 2008). A continuación se van a desarrollar los más estudiados en la literatura científica.

Tabla 9. Factores pronóstico de los gliomas

Relacionados con el tumor	Histología Factores moleculares Síntomas al diagnóstico Localización anatómica
Relacionados con el paciente	Edad Estado general
Relacionados con el tratamiento	Cirugía Radioterapia Quimioterapia Tratamiento de la recaída

3.2.a) Factores relacionados con el tumor

- Naturaleza histológica y grado de malignidad de la lesión. Estos dos factores son los más relevantes para determinar el pronóstico. En el apartado 2.3 de este capítulo se detallaron los datos de supervivencia en España para tumores cerebrales y a continuación se aportan los datos específicos para gliomas.

Así, se informa que los pacientes con astrocitomas pilocíticos (grado I), a los que se les practica una resección completa, presentan una supervivencia a los cinco años del 100% y del 80% con exéresis parciales; mientras que si se les realizó una biopsia, la supervivencia a los 10 años es del 44% (Forsyth et al., 1992). De forma ocasional, este tipo de patología se convierte en una enfermedad más agresiva con progresión local y diseminación del neuroeje. En los astrocitomas

de grado II, la mediana de supervivencia es de 10,5 años, con una tasa de supervivencia que oscila entre el 50 y 70% a los cinco años y entre el 21 y 50% a los 10 años (Leighton et al., 1997). Los pacientes con astrocitomas anaplásicos (grado III) presentan una mediana de supervivencia que oscila entre los 20 y 24 meses, y en el caso de los glioblastomas multiforme (grado IV) ésta desciende hasta los 8 ó 14 meses (Leighton et al., 1997) siendo la necrosis patológica el factor más significativo de corta supervivencia.

En los pacientes con oligodendrogliomas y tumores mixtos, el grado histológico es el principal factor pronóstico, siendo la mediana de supervivencia de 9,8 años para las lesiones de grado I y II y las tasas de supervivencia del 75% y del 46% a los cinco y diez años, respectivamente. Por el contrario, las lesiones mixtas de grado III y IV tienen una mediana de supervivencia del 3,9 años y las tasas de supervivencia desciende de forma notoria al 41% a los cinco y 20% a los diez años (Shaw, Scheithauer, O'Fallon, Tazelaar & Davis, 1992).

- Factores moleculares. Cada vez más estas variables están desempeñando un papel muy importante en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los gliomas, ya que las alteraciones moleculares son específicas de cada tipo de tumor y de su progresión. Este tipo de factores moleculares, citados en el apartado de la clasificación de los gliomas, permite realizar nuevas categorías de los gliomas y predecir la respuesta a los tratamientos de quimioterapia (Jaros et al., 1992; Esteller et al., 2000; Belda-Iniesta, de Castro, Sereno, González-Barón & Perona, 2008).

- Síntomas previos. Algunos autores señalaron que la presencia de sintomatología clínica seis meses antes del diagnóstico se asocia con un mejor pronóstico (Walker et al., 1980; Winger, MacDonald & Cairncross, 1989). Probablemente este hecho se debe a que este comportamiento es característico de gliomas de menor grado de malignidad, los cuales presentan mejor pronóstico. Por otro lado, la presencia de síntomas neurológicos puede facilitar la realización de un diagnóstico más precoz y una mayor posibilidad de resección quirúrgica. Mientras que los cambios de personalidad y el deterioro del estado mental valorado mediante pruebas de *screening*, son factores desfavorables (Meyers, Hess, Yung & Levin, 2000), que no guían el

diagnóstico de tumor cerebral. Esto se debe a que estas manifestaciones no son exclusivas de los gliomas y para que faciliten la sospecha de diagnóstico de estas lesiones, deben acompañarse de síntomas neurológicos (Barcia, 1998).

- Localización anatómica. Los gliomas del tronco cerebral tienen un peor pronóstico que los tumores supratentoriales o de médula (Grigsby, Thomas, Schwartz & Fineberg, 1989).

3.3.b) Factores relacionados con el paciente

- Edad. Ésta es la variable más importante en la supervivencia de los pacientes con glioma, tanto en los de bajo como de alto grado de malignidad, dato que se corrobora en los estudios de Salminen, Nuutinen & Huhtala (1996) y Scott et al. (1998). Se observó en pacientes con astrocitomas de bajo grado que aquellos menores de 50 años tienen una supervivencia del 53% a los cinco años, con respecto al 32% de los pacientes mayores de esta edad. En la misma línea, Walker et al. (1980) evidenciaron en un estudio en gliomas de alto grado que el 64% de enfermos menores de 40 años estaban vivos a los 18 meses, con respecto al 8% de los mayores de 60 años.

- Estado general. Este factor es decisivo tanto para el diagnóstico como para la evolución tras la cirugía. En los gliomas de alto grado de malignidad, los pacientes con un índice de Karnofsky (KPS) superior a 60 tras la cirugía, presentaron porcentajes de supervivencia del 34% a los 18 meses, frente al 13% de los pacientes con un índice comprendido en el intervalo del 40 al 60 (Curran et al., 1993)^a. Un mal estado general implica un mayor riesgo de complicaciones en los tratamientos de Radioterapia y Quimioterapia adyuvantes.

3.3.c) Factores relacionados con los tratamientos oncológicos

- Cirugía. En pacientes con gliomas, la realización de una exéresis lo más completa posible se considera la mejor alternativa para prolongar el control de la enfermedad (Piepmeyer, 2009). Varios estudios retrospectivos informaron que la realización de una exéresis completa

produce una mayor supervivencia con respecto a la extirpación parcial o la biopsia (Sanai & Berger, 2008; Berger, 2010). En gliomas de bajo grado la extirpación quirúrgica es un claro factor pronóstico, considerándose que la supervivencia a los cinco años de entre el 61 y el 100%, frente al 13-46% de los pacientes con resección incompleta (Leighton et al., 1997). Por su parte, en gliomas de alto grado se ha estimado que una resección completa se asociaba con una mediana de supervivencia de 12 meses, ampliándose hasta los 20 meses en estudios actuales (Grier & Batchelor, 2006; Sanai & Berguer, 2008), frente a los 9 de la exéresis parcial y los 6 meses de la biopsia (Chang et al., 1983; Hentschel & Sawaya, 2003). No obstante, el carácter difuso e infiltrante de este tipo de tumor no permite la realización de resecciones completas, siendo este menor del 30 ó 40% (Claus et al., 2005).

No existe evidencia de Clase I que demuestre el impacto pronóstico de la cirugía en los pacientes con gliomas, considerándose que otros factores, como por ejemplo la Radioterapia postoperatoria, el estado general valorado mediante el Karnofsky o la edad del paciente, influyen más en la supervivencia que el volumen de la resección (Quigle & Maroon, 1991).

- Radioterapia (RT). Los trabajos del Brain Tumor Cooperative Group (Walker et al., 1980) demostraron que añadir ésta a la cirugía influía decisivamente en la supervivencia. Se estima que en gliomas de alto grado, la RT adyuvante consigue duplicar el tiempo media de supervivencia, incluso en los pacientes mayores de 70 años (Villà et al., 1998). Para conseguir este resultado, la dosis deben llegar a los 60 Greys (Gy) mediante un fraccionamiento de 1,8 ó 2 Gy/sesión, aplicándose de forma focalizada y no holocraneal. Actualmente, no se ha clarificado el papel de las nuevas técnicas de irradiación, tales como radioterapia estereotáctica fraccionada, la radiocirugía o RT IMRT, en la mejora de la supervivencia media (Vilar & Gil, 2008).

En los gliomas de bajo grado la radioterapia inmediata aumenta el intervalo libre de enfermedad pero no la supervivencia de estos pacientes (Pouratian & Schiff, 2010), con respecto a su aplicación cuando hay una recidiva o crecimiento de la lesión. En estos casos, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) aconseja no utilizarla en pacientes

jóvenes (menores de 40 años), con sintomatología controlada, tengan o no extirpación completa. Esta sugerencia se debe a los efectos neurotóxicos y neuropsicológicos asociados a esta técnica de tratamiento, ampliamente documentados (Sanz, Olivares & Barcia, 2011)^b. Por tanto, en pacientes con gliomas de bajo grado se limita su aplicación inmediata a aquellos con síntomas no controlables con medicación (Karim et al., 1996; Arráez, 2003; van den Bent et al., 2005).

- **Quimioterapia.** En relación al papel de ésta en el pronóstico de los gliomas, los fármacos más estudiados han sido las nitrosoureas y la temozolamida. Los resultados en este sentido son contradictorios, debido a las dificultades en la metodología de los ensayos clínicos desde los años 70 (Vilar & Gil, 2008). Los datos en este campo surgen a partir de estudios de meta-análisis, informándose de una leve mejoría en la supervivencia en pacientes con astrocitomas de alto grado (Brem et al., 1995; Stewart, 2002; Westphal et al., 2003) tras la aplicación de temozolamida y carmustina.

En oligodendrogliomas y oligoastrocitomas la administración de PCV (Procarbazina, Ciclofosfamida y Vincristina) adyuvante a la cirugía aumenta el intervalo libre de enfermedad pero no incide de forma significativa en la supervivencia general de estos pacientes (International Radiation Therapy Oncology Group Trial 94021 et al., 2006; Van den Ben et al., 2006).

3. 3. Factores protectores

La escasa literatura científica justifica la brevedad de este apartado y en la actualidad no existen datos que clarifiquen el papel de las variables asociadas a una protección frente a este tipo de tumores. López Ramírez (2009) señala que el consumo de suplementos vitamínicos durante el embarazo (vitamina C, A, E y folato) parece poseer un efecto de protección en la aparición de tumores cerebrales infantiles precoces. Además, este autor informa que la ingesta de calcio se asocia con una disminución del riesgo de gliomas en mujeres y en último lugar, cita varios trabajos que han encontrado asociación entre antecedentes de alergia y disminución del riesgo de gliomas (Tedeschi-Blok et al., 2001; Wrench, Minn, Chew, Bondy & Berger, 2002).

CAPÍTULO 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS GLIOMAS

1. Introducción

Para comprender mejor la naturaleza y variabilidad de las manifestaciones clínicas de los gliomas, es necesario considerar previamente los mecanismos fisiopatológicos que están implicados en los mismos. Uno de los conceptos básicos de la fisiopatogenia es que los gliomas aparecen en el interior de los límites rígidos e inflexibles del cráneo, produciendo necesariamente una elevación proporcional de la presión intracraneal (PIC), que provoca síntomas generales o inespecíficos (Thapar & Laws, 2001). Inicialmente, los efectos compresivos e infiltrantes de los tumores cerebrales pueden ser tolerados de forma sorprendente, debido a los mecanismos de compensación, por lo que los síntomas precoces pueden ser escasos. El edema vasogénico en la sustancia blanca que acompaña a los tumores cerebrales, debido a la ruptura de la barrera hematoencefálica, juega un papel decisivo en las manifestaciones clínicas en los gliomas (Strugar, Criscuolo, Rothbart & Harrington, 1995), esto permite la salida de proteínas y líquido plasmático al parénquima o tejido cerebral. Una vez que los constituyentes del plasma sanguíneo cruzan la barrera hematoencefálica, el edema se esparce generalmente de manera rápida. A nivel macro y microscópico, los ventrículos y las circunvoluciones del cerebro se notan aplanados y se percibe una separación de las fibras mielinizadas y una hipercromasia de los núcleos de las neuronas (Menéndez, Arribas & Chust, 2009).

Asimismo, en la fisiopatogenia de estas manifestaciones clínicas se observan una pérdida de neuronas y de sus prolongaciones dendríticas, con perjuicio del mecanismo sináptico de comunicación interneuronal; así como, alteraciones bioquímicas, como por ejemplo cambios del pH, y de aminoácidos peritumorales, variaciones enzimáticas neuronales, agentes vasoactivos y pérdida del equilibrio entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios (Haglund et al., 1992; Beaumont & Whittle, 2000).

De esta forma, los síntomas o signos clínicos presentes en los pacientes con gliomas pueden deberse a los factores o mecanismos que se detallan a continuación (Menéndez, Arribas & Chust, 2009):

- a) Proliferación de las células neoplásicas, infiltración del tejido nervioso, edema, necrosis y hemorragia intratumoral que explican la destrucción del tejido nervioso y el aumento del volumen local.
- b) Hipertensión intracraneal y herniación del encéfalo.
- c) Síndrome meníngeo que implica una apertura de las membranas al espacio subaracnoideo o los ventrículos debido a hemorragias del tumor.
- d) Efectos a distancia o sistémicos de la neoplasia, como en adenomas de hipófisis hormono-secretores.
- e) Alteraciones genéticas que cursan con tumores del SNC, citadas anteriormente, como por ejemplo la Neurofibromatosis tipo 1 y 2, esclerosis tuberosa de Bourneville, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Turcot, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Gorlin.
- f) Complicaciones de los tratamientos oncológicos, especificándose los efectos neurotóxicos de cada estrategia terapéutica (Véase Capítulo 5).

Menéndez, Arribas & Chust (2009) indican que en los gliomas se diferencian cuatro patrones fundamentales de infiltración y diseminación, con un papel determinante en el desarrollo de estos tumores y en los síntomas que los pacientes presentan (Seeger, 1990):

1. Tumor que compromete a un solo giro y, por lo tanto, afecta en menor grado a las fibras de asociación y proyección. Este comportamiento, se observa en los astrocitomas de bajo grado y oligodendrogliomas, generando con frecuencia crisis epilépticas.

2. Tumor que compromete varios giros adyacentes e infiltran la sustancia blanca, involucrando las fibras de asociación cortas y largas, así como las fibras de proyección. En estos casos, los síntomas neurológicos focales generalmente de tipo deficitario, son más relevantes y el plan de tratamiento quirúrgico deberá respetar la corteza elocuente y la sustancia blanca peritumoral, de gran significación funcional (Duffau et al., 1999; Keles et al., 2004).
3. En el caso de los tumores subcorticales difusos, todas las fibras están afectadas, quedando interrumpida la comunicación con la sustancia gris suprayacente. Este patrón es típico de los gliomas de alto grado (III-IV), generándose un elevado número de síntomas que, en ocasiones no mejoran o incluso empeoran después de los tratamientos oncológicos.
4. La diseminación de estas lesiones se produce en dirección contralateral a través de las fibras comisurales, o en dirección centro encefálica por las fibras de proyección. Este patrón es indicativo de los estados avanzados de la enfermedad y habitualmente se excluyen procedimientos quirúrgicos radicales.

2. Manifestaciones clínicas de los gliomas

Las manifestaciones clínicas de los gliomas varían en función de la localización de la lesión, de las características biológicas de los mismos y de los mecanismos fisiopatológicos anteriormente citados. Menéndez, Arribas & Chust (2009) declaran que los gliomas dan lugar clínicamente a dos tipos de síntomas neurológicos, que a su vez pueden superponerse: 1) manifestaciones neurológicas generales, y 2) déficit o síntomas focales de evolución subaguda. Sin embargo, en casos particulares pueden no mostrar síntomas clínicos y los pacientes presentan un examen neurológico normal, realizándose el diagnóstico por imagen de forma incidental.

2.1. Manifestaciones neurológicas generales de los gliomas

Este tipo de manifestación que abarca un amplio rango de signos neurológicos, se atribuyen un aumento de la presión intracraneal producido por la propia masa tumoral, por el edema o por la obstrucción al flujo de LCR (Menéndez, Arribas & Chust, 2009). Se resumen en dos patrones de síntomas (Deavux, O'Fallon, Kelly & 1993; Levin, Gutin & Leibel, 1993; Pell & Thomas; 1995). El primer patrón se caracteriza por una lentitud en la velocidad de procesamiento, fallos en la comprensión de la información, fallos en la percepción, somnolencia con pérdida de la concentración, labilidad emocional con conductas de desinhibición o aumento de la irritabilidad, pérdida de la iniciativa que se traduce en apatía y en último lugar, alteraciones en diferentes procesos de la memoria. Por ello, es importante establecer un cronograma preciso con toda la secuencia de eventos clínicos, que permita entender mucho mejor la enfermedad y las etapas de su evolución (Menéndez, Arribas & Chust, 2009).

El segundo patrón de signos generales hace referencia a los síntomas asociados al aumento de la presión intracraneal y comprenden cefalea, vómitos y edema papilar, que aparecen con más frecuencia en los tumores de crecimiento rápido (Tatter, Wilson & Harsh, 1996; Menéndez, Arribas & Chust, 2009). La cefalea asociada a los tumores es matutina y empeora con los esfuerzos, la tos y las maniobras de Valsalva, asimismo se describe como un dolor de carácter profundo, sostenido que se va haciendo más intenso y progresivo una vez que aparece. A lo largo de la enfermedad, el 70% de los pacientes con gliomas pueden presentar cefalea localizada en la región frontal y, si es unilateral, coincide con el lado de la lesión en el 80% de los casos. En relación al resto de síntomas, los vómitos se describen clásicamente como repentinos y no están precedidos por náuseas. El edema papilar es un signo clásico de PIC en los adultos, que aparece si se retrasa el diagnóstico clínico de la lesión (actualmente hecho menos frecuente por la rápida detección de ésta mediante las técnicas de neuroimagen). Cuando se presenta, los pacientes refieren episodios de oscurecimiento o visión borrosa, por sufrimiento isquémico del nervio óptico o herniación cerebral. Al final de su evolución la PIC produce un cuadro neurológico grave

conocido como la tríada de Cushing que comprende hipertensión intracraneal, bradicardia y arritmia respiratoria, expresiones del sufrimiento del tronco cerebral cuyo tratamiento debe ser urgente y eficaz para evitar la muerte del enfermo.

Otra de las complicaciones frecuentes, que no se engloba en los patrones anteriormente definidos, es la herniación producida por la imposibilidad de algún compartimento del cráneo para contener las estructuras encefálicas propias, debido a la lesión tumoral, inflamatoria o hemorrágica, que aumenta el volumen (Plum & Posner, 1980). Menéndez, Arribas & Chust (2009) dividen esta patología de acuerdo a criterios anatómicos. Así, la herniación subfalciana aparece en regiones frontales y parietales, debido a la herniación del giro cingulado por debajo del borde inferior de la hoz del cerebro. La herniación subtemporal se produce por un desplazamiento de la parte interna del lóbulo temporal, hacia adentro y abajo, herniándose por debajo de la tienda del cerebelo. La herniación transtentorial aparece por lesiones hemisféricas difusas o del diencefalo, que ocasionan un cono de presión central a través del agujero de la tienda del cerebelo. Por último, la herniación amigdalina se ocasiona por el descenso de las amígdalas del cerebelo uni o bilateralmente, a través del agujero occipital, comprimiendo el bulbo raquídeo.

2.2. Déficits focales de evolución subaguda

En los gliomas aparecen una serie de síntomas o signos específicos, producidos directamente por la compresión que la masa tumoral y el edema perilesional ejercen sobre las neuronas y sobre la sustancia blanca; suelen ser de carácter progresivo y evolución subaguda, constituyendo en conjunto los síndromes que, con más frecuencia en la clínica (Menéndez, Arribas & Chust, 2009). En ocasiones, pueden presentar un inicio súbito, simulando un accidente cerebrovascular, debido a una hemorragia dentro del tumor, como puede ocurrir en los gliomas de alto grado. En otras ocasiones, los síntomas focales pueden provocar una “falsa localización”, ya que en pacientes con hipertensión endocraneal, la focalidad puede no obedecer a una

compresión directa y sí al efecto de esta hipertensión, o al desplazamiento del tejido cerebral de un compartimento intracraneal a otro (Martín & Maestú, 1998).

Uno de los más frecuentes es la presencia de crisis epilépticas focales que aparecen básicamente en lesiones supratentoriales y de la corteza cerebral (Véase Tabla 10), con mayor frecuencia en gliomas de bajo grado (89% de estos pacientes frente al 25% de aquellos con gliomas de alto grado). Los tumores de bajo grado pueden manifestarse durante años exclusivamente con epilepsia, ya que en ocasiones son la única manifestación (Olson, Riedel & DeAngelis, 2000; Yeh et al., 2002; Wessels et al., 2003; Lebrun et al., 2004; Whittle, 2004).

Tabla 10. Clasificación crisis epilépticas (Menéndez, Arribas & Chust, 2009)

Localización lesión	Síntomas
Uncus	Alucinaciones olfativas
Ínsula y opérculo parietal	Alucinaciones gustativas
Giro de Heschl	Alucinaciones auditivas
Lóbulo occipital	Alucinaciones visuales simples, ceguera brusca y transitoria, parpadeo rápido con desviación tónica ojos
Lóbulo temporal	Alucinaciones visuales complejas y oníricas
Temporal medial	Experiencia “dejà vu”, sensaciones epigástricas, emoción temor y tristeza
Neocorteza temporal	Vértigo
Lóbulo parietal inferior	
Región pre y retrorolándica	Movimiento involuntarios de tipo clónico (crisis Jacksonianas), sensaciones parestésicas y adormecimiento
Lóbulo frontal dominante	Afasia postictal. Arresto lenguaje, interrupción actividad motora (pseudousencia)
Área motora suplementaria	Crisis tónicas con desviación de la cabeza y ojos, elevación del brazo y flexión del codo. Interrupción del lenguaje o vocalizaciones

El otro tipo de déficit focal es neurológico y se clasifica de acuerdo al lóbulo afectado, resumidos en la Tabla 11 (Menéndez, Arribas & Chust, 2009). Estos autores, señalan que en el lóbulo frontal, las lesiones de carácter difuso y/o bilateral se asocian a signos de hipocinesia, perseveraciones motoras, rigidez en las extremidades y presencia del reflejo palmo-mentoniano (Hoffmann). Los tumores de la región frontal anterior destacan por una disminución de la

atención y concentración, torpeza para la solución de tareas intelectuales, fallos en la relaciones sociales y ejecución de tareas físicas. También se aprecia tendencia al chiste y juegos de palabras, así como, variaciones en el estado de ánimo (Tatter, Wilson & Harsh, 1996). En la región frontal media, los tumores provocan trastornos en la coordinación del lado contralateral que implican el haz fronto-ponto-cerebeloso, así como dificultades en la mirada conjugada hacia el otro lado (Black, 1991; Pell & Thomas, 1995; Rosenfeld & Dalmau, 1997; Henry, 1998; Levin, Gutin & Leibel, 2001). Por otra parte, las lesiones en la región del giro precentral ocasionan hemiparesia contralateral. Un 50% de los pacientes con tumores de la región central izquierda tendrán disfasia motora, por difusión de la “*pars opercularis*” y “*pars triangularis*” en el opérculo del giro frontal inferior (Tatter, Wilson & Harsh, 1996).

Otra de las manifestaciones clínicas que puede aparecer cuando está afectada el área motora suplementaria, es el signo de “presión forzada” que consiste en resistirse involuntariamente a liberar un objeto que sostiene en la mano contraria (Menéndez, Arribas & Chust, 2009); además la incontinencia esfínteriana aparece en las lesiones paracentrales, donde se sitúa el centro para el control de la micción voluntaria, pudiendo presentarse también en las lesiones del giro cingular junto con indiferencia al dolor y apatía. En último lugar, la agrafía aislada es un trastorno poco frecuente y aparece cuando hay una lesión en la segunda circunvolución frontal (área de Exner) y región Silviana posterior.

Cuando aparece un tumor en el lóbulo parietal pueden aparecer un amplio número de manifestaciones clínicas. De acuerdo a la topografía del mismo y a la localización funcional de los procesos neurológicos y cognitivos, se pueden observar los siguientes déficits (Pérez, 2003):

- Giro poscentral: pérdida de la capacidad para detectar la sensibilidad somestésica y la discriminación entre dos puntos.
- Región parietal superior: abatiestesia (dificultad para reconocer la posición de los segmentos corporales), asomatognosia (extinción del reconocimiento del estímulo contralateral al tumor, durante estímulos bilaterales), asternognosis (imposibilidad de

reconocer objetos al tacto), atognosia (imposibilidad para localizar correctamente un estímulo o sensación), y autognosia (no poder localizar las diferentes partes del cuerpo).

- Región parietal inferior del hemisferio no dominante: anosognosia (no reconocimiento de la debilidad motora), apraxia de vestir, desorientación, apraxia constructiva (incapacidad de realizar tareas de copia de modelos o dibujos espontáneos y la construcción con objetivos geométricos), dificultades con la memoria topográfica y negligencia visuo-espacial.
- Giro supramarginal: afasia de conducción en la cual el paciente comprende el lenguaje escrito y hablado pero no puede repetirlo. Se produce por lesión del fascículo longitudinal superior (arcuato). En el hemisferio no dominante aparece la apraxia ideomotora donde el paciente no es capaz de cumplir órdenes verbales para ejecutar una tarea compleja. Esta misma alteración puede ser bilateral cuando está comprometido el giro supramarginal dominante.
- Giro angular: dificultad para la lectura y el síndrome de Gerstmann, que cursa con agrafía, acalculia, agnosia digital de ambas manos y confusión izquierda-derecha si la lesión se ubica en hemisferio dominante (Tatter, Wilson & Harsh, 1996).
- Lesión de la radiación óptica: cuadrantonopsia contralateral inferior.

En general, los tumores en el lóbulo temporal se asocian con déficit en la comprensión del lenguaje y en memoria episódica, así como con alteraciones en la personalidad (Tatter, Wilson & Harsh, 1996). De forma específica, el 50% de los tumores en este lóbulo dominante generan alguna forma de afasia. Destaca la afasia de Wernicke (receptiva) con pérdida de comprensión del lenguaje hablado, de la capacidad para leer y escribir, además de distorsión de los sonidos articulados. Esto se debe a la lesión del área auditiva primaria en el tercio posterior de la primera

circunvolución temporal en el hemisferio dominante (Whittle, 1992; Pell & Thomas, 1995; Todd & Graham, 1995; Tatter, Wilson & Harsh, 1996; Levin, Gutin & Leibel, 2001).

Por otra parte, en las lesiones con compromiso del hemisferio dominante existe una disminución de la memoria verbal. Los tumores en el lóbulo temporal no dominante pueden producir trastornos de la conducta y dificultad para reconocer el contenido emocional del lenguaje (prosodia) y del rostro. Sin embargo, algunos autores señalan que las lesiones en esta área son “*quasi asintomáticas*” (Menéndez, Arribas & Chust, 2009). En último lugar, la alteración óptica propia del lóbulo temporal es la cuadrantanopsia contralateral superior, por compromiso de las fibras de radiación óptica que se encuentran alrededor del asta temporal del ventrículo lateral.

Tabla 11. Resumen de las manifestaciones clínicas de acuerdo al lóbulo cerebral afectado

Lóbulo afectado	Región afectada	Síntomas focales
Frontal	Región prefrontal	Dificulta la actividad física, social e intelectual ↓ capacidad de atención, aplanamiento afectivo, déficit recordar hechos recientes, tendencia al chiste y juego de palabras, impulsividad, labilidad emocional
	Circunvolución frontal medial	Ataxia contralateral
	Giro frontal inferior adyacente	Trastorno de la mirada conjugada, con dificultad para la mirada voluntaria al lado contralateral de la lesión
	Región promotora	Apraxia, hipoquinesia, perseveraciones motoras y rigidez de las extremidades
	Área motora	Dificultad en deambular, moviendo los pies sin lograr avanzar
	Área de Broca	“Prensión forzada”: resistencia involuntaria para sostener un objeto determinado en la mano contralateral a la lesión
	Circunvolución precentral	Hemiparesia y/o crisis epilepticas
	Zona paracentral	Incontinencia esfinteriana
	Cíngulo	Incontinencia esfinteriana, acompañada de apatía e indiferencia al dolor
	Área motora primaria	Dificultad motora distal
Temporal		Defectos en el campo visual: cuadrantonopsia contralateral inferior
	Hemisferio no dominante	Audición, lenguaje, equilibrio, visión, conducta y movimientos
		Dificultad en la localización de los ruidos, alucinaciones visuales y fenómenos uncinados, dados por alteración del gusto y la olfacción
		Defectos en el campo visual: cuadrantonopsia contralateral superior, por afección de la radiación genículo-calcarina inferior que pasa alrededor del cuerno del ventrículo lateral
		Crisis uncinadas y amnesia global
	Temporal profunda con compresión del hipocampo	Trastornos de conducta y dificultad para reconocer el contenido emocional de la expresión facial y el lenguaje
Parietal	Polo temporal anterior y amígdala	Crisis de molestia epigástrica, náuseas, fenómenos autonómicos, automatismos orales
	Polo temporal posterior	Cambios emocionales, alucinaciones auditivas y visuo-espaciales, desorientación y afasia
	Área de Wernicke, (tercio posterior de la primera circunvolución temporal del hemisferio dominante)	Afasia receptiva
	Circunvolución postcentral	Pérdida de la capacidad de detectar cualquier modalidad sensorial somestésica
Parietal	Lóbulo parietal superior	Abotestesia, Atopognosia, Astereognosia, Asomatognosia, Autotopoagnosia
	Parietal posterior no dominante	Anosognosia, la apraxia al vestir, los trastornos de la memoria topográfica, desorientación, negligencia visuo-espacial y apraxia constructiva

Lóbulo afectado	Región afectada	Síntomas focales
	Circunvolución supramarginal hemisferio dominante	Afasia de conducción por afectación del fascículo arcuato, no capacidad de repetir lenguaje hablado
	Circunvolución supramarginal no dominante	Apraxia ideomotriz
	Circunvolución angular dominante	Alexia y síndrome de Gerstmann
	Parieto-occipitales	Pérdida de la capacidad de localizar objetos en el espacio contralateral
Occipital	Lóbulo occipital no dominante	Alucinaciones e ilusiones visuales, con alteraciones en el tamaño, forma, color, movimiento y orientación de los objetos
	Lesiones superiores o inferiores de la cisura calcarian	Defectos altitudinales, y los tumores adyacentes a la corteza calcarina, acromatopsia, es decir, pérdida de la habilidad de distinguir colores

En el caso del lóbulo occipital la presencia de lesiones cursa con una elevada posibilidad de alteración en el campo visual, principalmente con hemianopsia contralateral. Pérez (2003) señala que únicamente un 5% de los pacientes con tumores occipitales tienen un campo visual normal. Las lesiones alrededor de la fisura calcarina ocasionan defectos en la percepción de la altitud y los tumores adyacentes a la corteza calcarina producen acromatopsia (pérdida de la habilidad de distinguir colores). Existen otras alteraciones dependientes de áreas de asociación occipitales, como por ejemplo la agnosia visual (no reconocimiento de objetos), la prosopagnosia (no identificación de rostros conocidos) y dificultades para localizar objetos en el espacio del lado opuesto a la lesión. En lesiones de esta zona son frecuentes las ilusiones o alucinaciones con distorsión de la forma, tamaño y movimiento de los cuerpos en el espacio; además estas distorsiones serán más complejas e incluirán un componente emocional si están comprometidas áreas temporales y parietales (Burger & Scheithauer, 1994; Pell & Thomas, 1995; Tatter, Wilson & Harsh, 1996).

Cuando el tumor infiltra el cuerpo calloso aparece el síndrome de desconexión interhemisférica, que suele ser frecuente en los gliomas de alto grado ya que es la vía empleada para cruzar la línea media. Cuando la lesión aparece en zonas anteriores en el cuerpo calloso, el síntoma más frecuente es la apraxia en la mano izquierda (incapacidad para ejecutar con esta mano las órdenes verbales). Las lesiones del esplenio pueden provocar un síndrome de alexia sin agrafia y dificultad para nombrar los colores.

Por otra parte, los tumores del sistema límbico y paralímbico poseen rasgos singulares que permiten definir sus características clínicas y su conducta biológica. Este tipo de tumores suelen mantenerse dentro de los confines de aquella parte del sistema límbico que está afectada, y cuando la enfermedad progresa se disemina siguiendo rutas específicas de la sustancia blanca, respetando las estructuras adyacentes del neocortex. Los tumores del polo temporal, amígdala y región del uncus/hipocampo se limitan a esta zona sin invadir el lóbulo temporal lateral, cuando se diseminan lo hacen siguiendo al fascículo uncinado.

Los síntomas más característicos de afectación de la ínsula están relaciones con dificultades del control visceromotor y de las funciones viscelares sensitivas (estómago, órganos respiratorios, corazón y vasos sanguíneos, sistema vestibular y colículos gustativos); así como, afectación en la percepción del dolor, por defecto o exceso. De acuerdo a la relación anatómica entre el lenguaje y la ínsula, los gliomas en esta área pueden producir alteraciones en la función expresiva del habla, específicamente fallos en la articulación de palabras. En último lugar, el área posterior del lóbulo insular está estrechamente relacionada con el sistema límbico, de tal forma que procesa la información convergente para producir un contexto emocionalmente relevante para la experiencia sensorial. Así, puede observarse afectación en este procesamiento de la información que dificulte la experiencia de un gran número de emociones básicas, incluyendo odio, miedo, disgusto, felicidad y tristeza.

CAPÍTULO 4. METODOS DIAGNÓSTICO DE LOS GLIOMAS

1. Introducción

Desde siempre el diagnóstico, caracterización, extensión y evolución de los gliomas han sido un reto para la Medicina y el resto de los profesionales de la Salud, desafío que se mantiene a pesar de los avances en las técnicas de neuroimagen estructural y funcional.

Los pacientes diagnosticados de gliomas pueden desarrollar diversos síntomas clínicos y neurológicos durante semanas o incluso meses; aunque en ocasiones, estas manifestaciones pueden aparecer bruscamente de forma similar a las presentes en pacientes con infarto cerebrovascular. Por otra parte, los pacientes con gliomas de bajo grado (grado I y II) pueden exhibir signos, como por ejemplo las crisis epilépticas durante años antes del diagnóstico de la lesión.

El diagnóstico anatómico se basa en los estudios neuro-radiológicos de imagen que van a permitir determinar la localización, extensión, tipo y sospecha de la malignidad del tumor (Álvarez-Linera, Arbizu & Domínguez, 2010). Además, las pruebas de neuroimagen ayudan a planificar el tratamiento, incluyendo dirigir las biopsias y establecer los límites de la resección y de la RT, controlar la respuesta y/o la presencia de enfermedad residual; así como diferenciar las recidivas de los cambios secundarios de los tratamientos recibidos (Álvarez-Linera, Arbizu & Domínguez, 2010). A pesar de que el diagnóstico definitivo de los gliomas se realiza mediante el análisis anatomopatológico, cuando existe una sospecha de lesión cerebral deberá llevarse a cabo una exploración física y neurológica, que permitan establecer un juicio de tumor cerebral, aunque éste no sea concluyente.

2. Exploración física y neurológica

Estos dos exámenes son los primeros procedimientos que deben realizarse para tener conocimiento de la situación del paciente y de los diferentes síntomas, y así decidir las pruebas

complementarias a efectuar. El examen neurológico es una de las partes más complejas de la exploración médica, recomendándose seguir siempre un orden preciso para no olvidar ninguna de las áreas a valorar, tal y como se refleja en la Tabla 12.

Tabla 12. Orden habitual de la exploración neurológica (modificada de Porta & Molina, n.d.)

Aspecto general	Se prestará atención a como entra el paciente, como se sienta, como actúa, como habla, su aspecto, entre otros. Aunque realmente no queda constancia en la historia podemos definirlo como la “toma de contacto”.
Nivel de conciencia	Habitualmente se utiliza la escala de Glasgow por ser cuantitativa y reproducible
Lenguaje	El análisis del lenguaje es de una gran complejidad. Los dominios que deben recogerse: a) lenguaje espontáneo; b) nominación; c) comprensión auditiva; d) repetición; e) lectura, y f) escritura
Pares craneales	I: no se explora si no se refiere patología II: campimetría por confrontación y fondo de ojo III, IV, VI: pupilas isocóricas, fotomotor. Motilidad voluntaria hacia arriba y abajo V: sensibilidad en ambas hemicaras, reflejo maseterino, apertura de la boca VII: levante las cejas, cierre de ojos, enseñar dientes VIII: Weber, Rinne IX, X: movilidad del velo del paladar XI: levantar hombros, girar la cabeza XII: sacar la lengua
Signos meníngeos	La utilidad de esta parte de la exploración se restringe a aquellas situaciones en las que se sospecha que hay alguna enfermedad en la que se irritan las meninges. Se caracteriza por la rigidez de nuca dado que aparece una resistencia clara al doblar la cabeza como si tuviese que tocar el pecho
Sistema motor	El examen motor incluye evaluación de paresia, alteraciones en el tono y evaluación de los reflejos
Extrapiramidal	El temblor es una oscilación mecánica rítmica (periódica) alrededor de un plano producido por contracciones alternantes o sincronizadas de los músculos antagonistas de una parte del cuerpo
Sistema sensitivo	Es la parte más compleja, ya que cada tipo de sensibilidad (superficial algésica, profunda o epicrítica y corticales) requieren un examen específico
Coordinación	La exploración de la coordinación motora de extremidades superiores se debe realizar incluso en el examen abreviado. Si esta exploración es normal, puede completarse con el examen de extremidades inferiores
Marcha	Se puede evaluar la marcha en tándem e incluye la exploración de los reflejos

De acuerdo con Porta y Molina (n.d.), en el examen clínico de estos pacientes se describe, lo más detalladamente posible, la expresión de los síntomas/signos, las características temporales de la enfermedad (comienzo agudo o gradual, reciente o antigua, estabilizada o progresiva) y los antecedentes personales. Asimismo, se obtiene información sobre la historia familiar y la presencia de patología concurrentes en el paciente, como por ejemplo diabetes, dislipemias, alteraciones endocrinas, entre otras, y en último lugar se descarta el uso y abuso de sustancias tóxicas. En la exploración física de los gliomas hay unos signos de alarma que deben hacer sospechar la existencia de un tumor cerebral, como son: a) trastornos motores o sensitivos hemicorporales y/o de la marcha, b) alteraciones del lenguaje, neuropsicológicos o cambios en la conducta que progresan en semanas o pocos meses, c) epilepsia focal o que aparece después de los 25 años, d) cefalea inexplicada de aparición reciente que se acompaña de trastornos neurológicos, como pueden ser cambios de conducta con bradipsiquía, signos neurológicos de déficit o síntomas de hipertensión intracraneal (vómitos y edema de papila en el fondo de ojo).

3. Técnicas de neuroimagen

La tomografía axial computarizada (TAC) ha sido el método de imagen de elección para el diagnóstico de los gliomas hasta la introducción de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Su interpretación está basada en la apreciación de asimetrías hemisféricas, efectos de masa, cambios tomodensitométricos en la valoración del parénquima cerebral y modificaciones estructurales-tomodensitométricas, tras la administración intravenosa de contraste yodado. Las ventajas del TAC son que es una exploración rápida, de mayor disponibilidad, de costo equilibrado y con una capacidad diagnóstica contrastada para la valoración estructural cerebral. Además, éste es un procedimiento de alta sensibilidad para demostrar la presencia de sangrado reciente o componentes cálcicos y se mantiene indicada ante posibles complicaciones precoces tras la cirugía (Domínguez, García-Eulate, Arbizu & Zubieta, 2009).

Las limitaciones atribuibles al TAC se refieren a la diferenciación entre los límites de la tumoración con la reacción edematosa peritumoral, entre el tipo y grado de la propia tumoración, así como, las áreas de progresión tumoral. Esta técnica no permite establecer la respuesta a distintos tratamientos, poniendo de manifiesto la dificultad para establecer áreas de persistencia tumoral tras la cirugía o los signos iniciales de la recidiva (Domínguez et al., 2009). También ha constituido una seria desventaja su falta de diferenciación entre la reactivación de una formación glial agresiva y los efectos propios de un tratamiento de radioterapia.

La capacidad multiplanar de la RMN permite una apreciación estructural-espacial superior al TAC, mientras que su capacidad multiparamétrica proporciona mayor información tisular que la anterior técnica. Ésta proporciona información sobre la localización del tumor, su comportamiento en las diferentes secuencias, el realce del contraste, el edema periférico, la presencia de hemorragia, necrosis o focos tumorales a distancia (Domínguez et al., 2009).

En las imágenes de la RMN los tumores gliales presentan patrones característicos reflejados en la Tabla 13. Así, Marín Palomo & Ríos (2009) apuntan que los gliomas de bajo grado (I y II) se manifiestan como lesiones homogéneas bien definidas, hiperintensas en T2 (tiempo de relajación transversal) e hipointensas en T1 (tiempo de relajación longitudinal), con ausencia de edema en la sustancia blanca adyacente, sin realce tras la administración de contraste paramagnético intravenoso y con escaso efecto de masa. Además, en estas lesiones es infrecuente la presencia de calcificaciones, quistes o necrosis. Por su parte, los gliomas de alto grado (III y IV) suelen mostrarse como lesiones más heterogéneas, con distintos grados de edema periférico, necrosis central y marcado realce periférico tras la administración de contraste. No obstante, la RMN convencional no está exenta de limitaciones en el estudio patológico y biológico de los tumores de estirpe glial. Álvarez-Linera, Arbizu & Domínguez (2010) exponen que la zona de realce tras el contraste no se correlaciona siempre con la zona de mayor grado en un tumor heterogéneo, lo que puede infraestimar el grado real del tumor al realizarse la biopsia esterotáxica. En la misma línea, Domínguez et al., (2009) informan que las secuencias

convencionales de RMN son incapaces de mostrar el borde real de la infiltración tumoral, ya que las células de los gliomas van más allá de los límites tanto del realce en las secuencias potenciales de T1 tras el contraste, como de la alteración de la señal objetivada en secuencias de T2 y FLAIR (*fluid-alternanted inversion recovery*). Esta incapacidad para detectar los márgenes reales del tumor hace muy difícil su resección completa, así como determinar la elección del margen objetivo en los tratamientos con radioterapia.

Tabla 13. Patrón de neuro-imagen característico de los tumores gliales (Marín Palomo & Ríos, 2009)

Tipo de tumor glial	Patrón de imagen en Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
Astrocitoma pilocítico	Imágenes de bordes definidos, con frecuente componente quístico y sin captación de contraste
Astrocitoma difuso	Lesiones menos homogéneas que las anteriores, contornos no muy definidos, hipodensas en T2. En FLAIR aparecen brillantes y bien definidos. Estas lesiones no captan contraste y suelen producir efecto de masa
Astrocitoma anaplásico	Heterogéneos (áreas de hiper celularidad y focos hemorrágicos, sin necrosis), muestran captación variable focal, homogénea o en anillo y están rodeados por edema vasogénico
Glioblastoma multiforme	Similares a los anteriores pero mas abigarrados (focos de hiper celularidad, necrosis quística y hemorrágica, y focos de vacío de señal reflejando angiogenesis tumoral) Presentan captación periférica de contraste gruesa, e irregular rodeando a zonas necróticas formando típicas imágenes en anillo. Presentan importante edema vasogénico y efecto de masa significativo. Suelen extenderse a través de comisuras de sustancia blanca, sobre todo del cuerpo calloso
Oligodendroglioma	Masas heterogéneas, con áreas mixtas de hipo a isointensas en secuencias T1 e hiper densas en T2 con contraste. El realce es parcheado y de poca intensidad
Oligodendroglioma anaplásico	Su imagen con gadolinio es heterogénea con necrosis, degeneración quística, hemorragias intratumorales y las calcificaciones mencionadas. En ocasiones presentan una imagen en anillo con necrosis central similar a la del glioblastoma multiforme que se relaciona con un peor pronóstico
Oligoastrocitoma	Lesiones focales bien delimitadas de sustancia blanca que pueden afectar al córtex y leptomeninges adyacentes, iso o hipointensas en T1 y con focos hiper intensos en T2, con captación moderada de contraste típicamente parcheada. Ocasionalmente aparecen mal delimitados, de aspecto infiltrativo
Oligoastrocitoma anaplásico	Heterogénea con necrosis, degeneración quística, hemorragias intratumorales y calcificaciones (visibles mejor en la TAC)

Otro problema con la RMN convencional es que es poco sensible para detectar los cambios sutiles que se producen en los tumores por el efecto del tratamiento, ya que este método se basa en la imagen estructural, de forma específica en el tamaño o volumen de la lesión (Vilar & Gil, 2008).

En los últimos años, se están utilizando junto con la RMN nuevos procedimientos, inicialmente usados como herramientas de investigación que han sido transferidas al ámbito clínico. Todas ellas complementan el estudio estructural y deben ser utilizadas para mejorar la identificación de los márgenes del tumor, la graduación tumoral, la reducción de los riesgos quirúrgicos y la valoración de la respuesta terapéutica, así como, la relación entre el córtex elocuente, el tumor y los tractos de sustancia blanca.

- La perfusión, que define el grado de angiogénesis del tumor y su vascularización, que son marcadores biológicos importantes de la graduación y pronóstico en los gliomas (Vilar & Gil, 2008).
- Las secuencias de susceptibilidad paramagnética demuestran la presencia de productos de la degradación de hemoglobina o calcio y aportan información complementaria de la angiogénesis del tumor (Domínguez et al., 2009).
- La difusión por RMN aporta información sobre la celularidad del tejido y la integridad de las membranas celulares, de tal forma que ayuda a diferenciar neoplasias de abscesos y recurrencias de necrosis (Álvarez-Linera, Arbizu & Domínguez, 2010).
- La espectroscopia posibilita el estudio *in vivo* de varios metabolitos en el volumen de tejido, siendo los picos más importantes en el estudio de tumores la Cho, el lactato y los lípidos (Domínguez et al., 2009).
- La tractografía permite la identificación de los tractos o haces de sustancia blanca adyacentes al tumor, mediante una reconstrucción tridimensional de los mismos, permitiendo estudiarlos de forma aislada.

- El tensor de difusión facilita estudiar los efectos que el tumor produce sobre los tractos de sustancia blanca que lo rodean (Álvarez-Linera, Arbizu & Domínguez, 2010).
- La RMN funcional con secuencias de BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) está basada en el incremento local del metabolismo y del volumen sanguíneo cuando un área del cerebro se activa. Para obtener imágenes con esta técnica se realizan distintos paradigmas con el objetivo de estimular las áreas corticales de interés (Domínguez et al., 2009).

El “*gold estándar diagnóstico*” actual de los gliomas continua siendo el estudio anatomopatológico de los mismos, mediante la realización de biopsia esterotáctica o “*a cielo abierto*”, procedimientos que se desarrollarán en el próximo capítulo. De este resultado va a depender el tratamiento adyuvante, y la obtención de material suficiente permite la caracterización molecular de las lesiones, que ayuda a definir los subgrupos de pacientes con distinta histología y pronóstico (Brell & Ibáñez, 2009).

CAPÍTULO 5. TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS

1. Introducción

A pesar de la variabilidad en las características histológicas y del comportamiento de los tumores gliales reflejados en los apartados anteriores, la cirugía es la técnica terapéutica de elección inicial en todos ellos. En estas lesiones, la cirugía tendrá una finalidad diagnóstica y, dependiendo de las características de la lesión, un objetivo curativo y en último lugar, un objetivo paliativo para el control de la enfermedad y de los síntomas neurológicos asociados. En relación a este último objetivo, la mayor parte de los neuro-oncólogos coinciden en que la exéresis parcial o total son objetivos quirúrgicos razonables, siempre que se consigan sin provocar deficiencias neurológicas adicionales (Brem et al., 2008).

No obstante, la naturaleza localmente agresiva de estas lesiones hace que la mayoría de los gliomas no sean susceptibles de curación en la actualidad, requiriéndose para su control acudir a estrategias multimodales. En este sentido, la radioterapia se considerada una parte esencial en el tratamiento de los gliomas, siendo la responsable del aumento de las tasas de supervivencia y del control de la enfermedad (Van den Bent et al., 2005). En los últimos años, se está reconociendo el papel de la quimioterapia en el abordaje de los pacientes con glioma, llegándose a establecer diferentes tratamientos de acuerdo a los diversos subtipos histológicos y así conseguir una mejora en el pronóstico y en la supervivencia de los mismos. Por ello, los equipos multidisciplinares (neurocirujanos, oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos, radiólogos y anatomopatólogos) son el pilar fundamental, sobre el que se sostiene el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con gliomas, debiendo entenderse la cirugía como una parte complementaria de las otras disciplinas y éstas, asimismo, como complementos de la cirugía (Brell & Ibáñez, 2009).

2. Cirugía

De acuerdo con las guías prácticas en Oncología de la NCCN (2011), la cirugía en gliomas debe contribuir a un diagnóstico preciso en todos los casos. Además, en estas guías se señala que deberá lograrse una resección tumoral máxima pero segura, es decir, con una mínima morbilidad asociada como objetivo secundario. Las razones por las cuales la cirugía es el tratamiento inicial en los pacientes con estas lesiones, se exponen a continuación (Vilar & Gil, 2008):

- La resección permite un diagnóstico histológico preciso, evitando así una infravaloración histológica que a veces ocurre con la biopsia estereotáctica.
- Esta técnica constituye una medida de control del crecimiento del tumor, así como permite la administración y una mayor eficacia del tratamiento adyuvante en los gliomas.
- Supone el método más rápido y efectivo para mejorar la sintomatología que el efecto masa provoca (edema, hidrocefalia, etc.).
- La resección tiene un modesto, pero significativo, impacto en la supervivencia (Hess, 1999; Sanai & Berguer, 2008). En gliomas de bajo grado de naturaleza sólida y localizados en una zona accesible, la exéresis quirúrgica completa tiene un objetivo curativo de la enfermedad (Piquer & Llácer, 2010).

Es necesario considerar que la cirugía de los gliomas tiene algunas normas que se alejan de la cirugía oncológica de otras localizaciones tumorales, debido a las características del órgano en el que se asientan estas lesiones. En el cerebro, si el tejido blando recibe una presión elevada durante un cierto tiempo, éste se lesiona generalmente de forma irreversible. Aunque existe una cierta capacidad de recuperación de daños ligeros y de compensar unas funciones de un área con otra, las zonas que sufren una lesión completa de tejido no se regeneran y las compensaciones de algunas áreas no son posibles o lo son de forma muy parcial (Vilar & Gil, 2008).

Sin embargo, los refinamientos tecnológicos han permitido trabajar en la inmediata de un tejido cerebral sano sin dañarlo, por lo que hoy en día es posible la extirpación de una lesión prácticamente en cualquier área.

2.1 Consideraciones previas a la cirugía

El objetivo de máxima exéresis o de fines diagnóstico estará en función de determinadas *características del paciente*, fundamentalmente la edad y los síntomas asociados, así como, de determinadas *características de la lesiones* como pueden ser la localización, el tipo y tamaño, el número de lesiones y el tiempo transcurrido desde la intervención previa, en caso de recidiva o progresión (Brell & Ibáñez, 2009).

En relación a las características del paciente, Vilar & Gil (2008) establecen como aspectos determinantes la situación clínica del paciente y los deseos del mismo y de la familia. Estos dos factores van a determinar la decisión final de la cirugía debido a que los gliomas, principalmente de alto grado, pueden afectar a pacientes de edad avanzada y/o con posibles patologías asociadas (enfermedades cardíacas, respiratorias, metabólicas, etcétera), donde la cirugía presenta un riesgo en ocasiones inadmisibles. Respecto a los síntomas clínicos, estos determinarán la mayor o menor rapidez del acto quirúrgico distinguiéndose cuatro condiciones: urgencia vital, disfunción persistente e intolerable, síntomas intermitentes y recurrentes y tumores asintomáticos.

De las características de la lesión, cabe señalar que la topografía o localización de la misma juega un papel decisivo en el objetivo y la planificación de la cirugía, ya que se pueden asentar en regiones abordables quirúrgicamente, pero de elevada complejidad anatómica y fisiológica. En este sentido, la incorporación del mapeo intraoperatorio ha permitido tratar este tipo de gliomas, consiguiendo resecciones más radicales con una mínima morbilidad (Vilar & Gil, 2008). En este sentido, Shinoda et al., (2001) propusieron un estadiaje de los gliomas de alto grado en función de la localización, tamaño y elocuencia del área afectada, con el objetivo de seleccionar a los pacientes afectados de estas lesiones que se beneficiarán de una cirugía radical,

minimizando el riesgo quirúrgico. En relación a la localización, diferenciaron tres grupos: 1) Grupo A: pacientes con tumores en hemisferio derecho o lóbulo occipital izquierdo; 2) Grupo B: tumores que asientan en lóbulo frontal, temporal o parietal izquierdo, y 3) Grupo C: lesiones que afectan al tálamo, el núcleo caudado y la cápsula interna. Respecto al tamaño de la lesión, se diferencian entre gliomas mayores y menores de 5 cm de diámetro y, finalmente, se consideran como áreas elocuentes las siguientes regiones: córtex sensitivo motor, lenguaje, cápsula interna, tálamo, cuerpo calloso, fórnix, hipotálamo y tronco. De acuerdo a estos parámetros, se asigna un valor numérico para cada una de las variables y se obtienen tres estadios, como se resume en la Tabla 14. El estadio I, conlleva una puntuación de 1 ó 2 y la lesión sería subsidiaria de resección radical; el estadio II tiene una puntuación de 3 y la resección radical en áreas críticas o elocuentes debería ser evitada; el estadio III supone 4 ó 5 puntos y se contraindica la intervención quirúrgica y admitiéndose exclusivamente biopsia de la lesión.

Tabla 14. Estadaje de los gliomas de alto grado para la cirugía

Estadio	Puntuación
Localización (ver texto)	
Grupo A	1
Grupo B	2
Grupo C	3
Tamaño	
Pequeño (< 5 cm)	0
Grande (> 5 cm)	1
Elocuencia	
No elocuente	0
Elocuente	1

Tabla tomada de Vilar & Gil (2008)

En consonancia a la información expuesta, el tratamiento quirúrgico de los gliomas debe ser individualizado, siendo esencial en su indicación y planificación la posibilidad de predecir el riesgo de complicaciones, según las características del paciente y del propio tumor. Por ello, es fundamental ofrecer al paciente y a sus familiares una información exacta de los riesgos y un tratamiento óptimo-adequado para cada caso particular (*tailored surgery*) (Vilar & Gil, 2008).

2.2 Técnicas de neuroimagen en la planificación quirúrgica

Los adelantos tecnológicos no sólo han contribuido a la mejora en el diagnóstico por imagen de los gliomas, sino que han facilitado la práctica de exéresis más radicales con una disminución de la morbilidad asociada, desempeñando en la actualidad un papel muy relevante. La calidad de la RMN con sus diferentes modalidades, el mapeo intraoperatorio y la magnetoencefalografía, permiten proporcionar información simultánea de la estructura y de la función cerebral (Vilar & Gil, 2008). La neuronavegación junto con el microscopio y el aspirador ultrasónico, posibilitan una mayor seguridad en el abordaje quirúrgico de estas lesiones, sobre todo las implantadas en áreas elocuentes (Henry, Berman, Nagarajan, Mukherjee & Berger, 2004; Álvarez-Linera, Arbizu & Domínguez, 2010).

En la actualidad, el sistema neuronavegador es uno de los asistentes quirúrgicos ya que permite marcar la craneotomía con precisión, haciendo desaparecer errores antiguos de aperturas quirúrgicas no adaptadas a las lesiones a extirpar. Asimismo, este es el único sistema que permite acceder con seguridad a lesiones pequeñas subcorticales a través de vías transcisternas (www.neurorgs.net). Además, este asistente de la craneotomía facilita la extirpación de los gliomas, eligiendo la mejor ruta de acceso a la lesión y controlando la masa tumoral extirpada, así como la distancia a las estructuras situadas en sus límites y el final de la resección realizada. En último lugar, el sistema de neuronavegación logra localizar zonas corticales funcionalmente importantes, en relación a la lesión y al abordaje quirúrgico de la misma (www.neurorgs.net). No obstante a medida que progresa una intervención, el volumen del tejido cerebral y su posición cambian, debido a la extracción del líquido cefalorraquídeo y de tumor. Este hecho hace que el navegador deje de ser útil ya que está basado en la RM realizada en el periodo prequirúrgico.

De forma específica, los astrocitomas anaplásicos y los glioblastomas multiformes se asientan, habitualmente, en la sustancia blanca profunda de los lóbulos frontales o temporales, cruzando a menudo el cuerpo calloso, por lo que es necesaria una exposición adecuada a la

lesión. La selección del lugar de acceso a la lesión deberá ser guiada por algunas de las técnicas de imagen citadas anteriormente (Vilar & Gil, 2008).

2.3 Objetivos perseguidos con el procedimiento quirúrgico

2.3.a) Diagnóstico

A pesar del avance de las técnicas de neuroimagen, el estudio anatomopatológico de la lesión continua siendo el estándar del diagnóstico clínico en la actualidad. Como se ha indicado previamente, de este resultado va a depender el tratamiento adyuvante y la obtención de material suficiente permite la caracterización molecular de los gliomas, que ayuda a definir los subgrupos de pacientes con distinta histología y pronóstico (Brell & Ibáñez, 2009).

En aquellos pacientes que no pueda realizarse la resección quirúrgica (Tablas 14 y 15), la obtención de muestra para el diagnóstico puede efectuarse mediante técnicas de biopsia quirúrgica (a “cielo abierto”), esterotaxia clásica o endoscopia. Es importante señalar que ninguno de estos procedimientos tiene finalidad terapéutica, por lo que no se espera una mejoría de la sintomatología tras su realización.

La realización de una biopsia está indicada cuando los gliomas son profundos (44,2%), difusos (12%), pequeños o poco definidos (9,9%), múltiples (9,6%) o de aspecto inflamatorio (2,7%). Además, la heterogeneidad característica de los gliomas provoca que en su seno puedan coexistir áreas con diferentes grados histológicos, siendo necesario seleccionar varias dianas de biopsia en un intento de mejorar la representatividad de las mismas (Brell & Ibáñez, 2009).

- El primer procedimiento, biopsia quirúrgica o a “cielo abierto”: consiste en una craneotomía a través de la que se accede a la lesión de la forma más directa posible, para obtener un pequeño fragmento de la misma y, así realizar el estudio anatomopatológico y molecular del glioma. En caso de que la lesión tenga un componente líquido, hemático o purulento, se puede proceder a su evacuación. Este procedimiento posee la ventaja de lograr obtener un fragmento de mayor tamaño del tejido cerebral, lo que facilita al patólogo su diagnóstico, pero tiene como

principal desventaja el ser un procedimiento invasivo, donde se somete al paciente a anestesia general, con todos los riesgos y complicaciones que conlleva una craneotomía. Actualmente, se realiza asistida por neuronavegación permitiendo el cálculo del *target* (blanco) a biopsiar y la reconstrucción virtual de dicha zona (Vilar & Gil, 2008; Brell & Ibañez, 2009).

Tabla 15. Factores que indican la realización de cirugía *versus* no cirugía

Factores del paciente	Factores del tumor
<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada - Estado clínico malo o preservación del mismo (no síntomas neurológicos) - Preferencia del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones múltiples - Afectación estructuras profundas - Lesión difusa - Lesión pequeña - Ubicado en área elocuentes

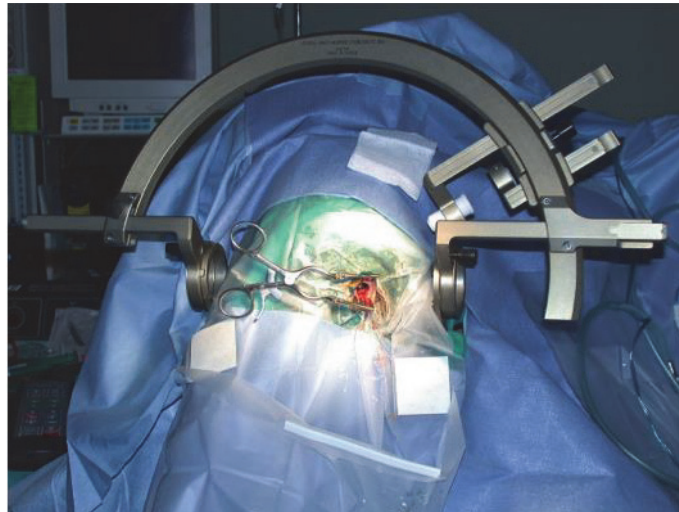
Tabla tomada de Abrey & Mason (2003)

▪ Por su parte, la biopsia esterotáctica permite localizar de forma exacta y segura, un punto concreto en el interior de la cavidad, basándose en parámetros medidos sobre la imagen y referenciados a localizadores externos (Brell & Ibañez, 2009). Estas características hacen que sea el procedimiento más adecuado para la selección de muestra histopatológica en gliomas ubicados en zonas profundas o áreas elocuentes, así como, en aquellos tumores que presentan lesiones múltiples o bilaterales. Estos mismos autores señalan que es una técnica segura porque permite el cálculo de dianas y la obtención de trayectorias concretas, minimizando la posibilidad de lesionar estructuras adyacentes al objetivo. La esterotaxia considera el cerebro como un volumen geométrico, dividido en tres planos imaginarios del espacio (X, Y y Z); por lo que cualquier punto del cerebro puede ser localizado mediante tres coordenadas que se correspondan a la distancia de dicho punto.

La técnica consiste en la colocación sobre la cabeza del paciente del marco de esterotaxia (Imagen 2). Posteriormente, se efectúa un TAC o una RMN y sobre las imágenes obtenidas se selecciona la diana o dianas deseadas, pudiendo determinarse además el punto de entrada sobre

el cuero cabelludo. Así, mediante cálculos trigonométricos se obtienen las coordenadas de cada uno de los puntos predefinidos.

Imagen 2. Biopsia esterotáxica



Fuente: <http://www.neurorgs.net/>

Esta técnica es un procedimiento sencillo, que puede efectuarse con anestesia local y con escasa morbi-mortalidad. La principal complicación es la hemorragia postoperatoria, cifrada en un rango del 0,4% al 7%, con una mortalidad asociada inferior al 1% (Brell & Ibáñez, 2009).

2.3.b) Citorreducción del volumen tumoral

La disminución del volumen tumoral en los gliomas incrementa la eficacia de los tratamientos complementarios, señalando los expertos que el volumen residual es lo que verdaderamente puede marcar las diferencias en el pronóstico (Brell & Ibáñez, 2009). En los ensayos clínicos multicéntricos sobre el tratamiento de radioterapia y quimioterapia adyuvante, se ha confirmado un aumento de la eficacia terapéutica en el grupo de pacientes sometidos a resecciones más amplias (Westphal et al., 2003; Gorlia et al., 2008).

Brell & Ibáñez (2009) indican que el problema reside en que las células tumorales de los gliomas alcanzan límites que van más allá de lo resecable. Asimismo, estos autores apuntan que es importante recordar que las células tumorales infiltran en el parénquima cerebral, fuera de los

límites definidos por la captación de contraste de las pruebas de neuroimagen (fuera del área de hiperseñal peritumoral observada en las secuencias de la RMN potenciadas en T2). Así, se calcula que menos del 50% del volumen real del tumor queda incluido en los límites del área de realce, que en realidad representa simplemente la disrupción de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la densidad de células malignas infiltrantes decrece con la distancia al centro de la masa tumoral y, por ello a mayor margen de resección tumoral, menor será la población de células neoplásicas sobre las que deberán actuar las terapias complementarias (Mitchell, Ellison & Mendelow, 2005).

- En los gliomas de bajo grado, la cirugía es la primera opción del tratamiento oncológico, estableciéndose como objetivos de la misma los que se exponen a continuación (Marín Palomo & Ríos, 2009): a) reducir el compromiso de espacio que supone el aumento de la presión intracraneal, b) preservar las estructuras anatómicas, c) procurar una exéresis lo más amplia posible (Ver Tabla 16). En este sentido, diferentes autores (Smith et al., 2008; García-López, 2010; Piquer & Llácer, 2010) señalan que el impacto de la resección en la supervivencia global del paciente y el tiempo libre de enfermedad, se debe a la disminución del crecimiento de la lesión y, especialmente del riesgo de transformación a un mayor grado de malignidad. Por su parte, los astrocitomas pilocíticos deben tener una mención especial con respecto a los otros gliomas de bajo grado, ya que la cirugía completa se asocia a una excelente supervivencia, con porcentajes de curación superiores al 90% (Marín Palomo & Ríos, 2009).
- La naturaleza histológica de los gliomas de alto grado imposibilita la realización de resecciones radicales en más de dos tercios de los pacientes (Martínez, Sola & Rico, 2009). En estos casos, cuando la cirugía sea posible, también supone la primera opción del tratamiento con objetivos parcialmente diferentes a los gliomas de bajo grado (Ver Tabla 16): a) permitir recoger muestra suficiente para la diferenciación tumoral y estudio molecular; b) alivio sintomático; c) citorreducción de la lesión para facilitar una respuesta

más favorable de los tratamiento adyuvantes; d) administración de tratamientos locales, y e) acceso al líquido cefalorraquídeo y drenaje del mismo (Martínez, Sola & Rico, 2009; Berrocal, Olmo & Iraola, 2010). Actualmente, se ha observado una asociación entre exéresis amplias (mayores del 78%) en gliomas de alto grado (III y IV) y aumento en la supervivencia en meses (Berger, 2010), habiéndose demostrado el beneficio sinérgico de esta técnica con el de otros tratamientos adyuvantes, tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de los pacientes (Stupp et al., 2009).

Tabla 16. Resumen de los objetivos de la cirugía de acuerdo al grado malignidad

Tipo de lesión	Resultado perseguido de la cirugía
Lesiones bien definidas (grado I OMS) Astrocitomas	La cirugía tiene objetivo curativo, si la extirpación de la lesión es completa
Lesiones difusas (grado II OMS) Astrocitomas y los oligodendrogliomas	La extirpación amplia de estos tumores se asocia a una mayor supervivencia
Gliomas alto grado (grado III-IV OMS) Astrocitomas anaplásicos y Glioblastomas Multiforme	La cirugía tiene un objetivo paliativo para el alivio sintomático y mejora del estado neurológico del paciente La muestra tumoral recogida en la cirugía permite determinar la naturaleza molecular de la lesión y así la elección de los tratamientos adyuvantes posteriores Genera un beneficio junto con los otros tratamientos en la supervivencia de la enfermedad

El procedimiento quirúrgico realizado para la consecución de este objetivo es la craneotomía, de igual forma que para el alivio sintomático, que se describirá posteriormente. La craneotomía puede realizarse mediante anestesia general o local en aquellos casos que se realice mapeo funcional durante la cirugía. En términos generales, el primer paso es seleccionar la estrategia a seguir y el abordaje quirúrgico, diseñándose la localización y el tamaño de la craneotomía. El tamaño de la misma debe adecuarse a las características de la lesión, la necesidad de exponer áreas elocuentes para la realización de mapeo.

A veces, las lesiones son superficiales y de aspecto macroscópicamente diferente al tejido cerebral lo que facilita la resección de las mismas, sin embargo en otras ocasiones únicamente se

evidencian signos indirectos de la existencia de la lesión, por hallarse a nivel subcortical en estructuras profundas o por tratarse de gliomas de bajo grado con un límite mal definido. Por otra parte, algunos gliomas tienen un aspecto prácticamente idéntico al del tejido cerebral que lo rodea, detectándose únicamente una consistencia aumentada en la zona tumoral (Brell & Ibáñez, 2009).

La resección de los gliomas se deberá efectuar de forma cuidadosa, con la ayuda del microscopio quirúrgico, disectores, coagulación bipolar y aspiración para desvascularizar el tumor y preservar la hemodinámica cerebral (Brell & Ibáñez, 2009). Estos mismos autores indican que los gliomas de gran volumen, deben ser reducidos de tamaño mediante el vaciamiento intratumoral y, así efectuar la disección periférica de la lesión con la mínima retracción del parénquima cerebral circundante. Este procedimiento ayuda, a su vez, a definir los límites de la lesión y facilita la manipulación de forma precisa de la cápsula tumoral.

Se aconseja realizar un control de imagen postoperatorio antes de las 72-96 horas, con el fin de distinguir entre restos tumorales y cambios postquirúrgicos, ya que a pesar de la utilización de los métodos sofisticados en muchos casos quedará tumor residual. Es muy importante valorar el grado de resección antes de emprender los tratamientos adyuvantes, porque en función de esta imagen se toman muchas decisiones terapéuticas posteriores (Vilar & Gil, 2008).

2.3.c) Control sintomático

En algunas ocasiones, la cirugía de los gliomas tiene el objetivo prioritario de alivio sintomático y mejora de la calidad de vida de los pacientes. Así, las lesiones con gran volumen producen hipertensión intracraneal y el tratamiento quirúrgico es prioritario, por lo que debe realizarse lo antes posible. En estos casos, la focalidad neurológica del paciente mejora tras la intervención quirúrgica al disminuir el efecto de masa, que sobre las estructuras nerviosas adyacentes ejerce el tumor (Whittle, Pringle & Taylor, 1998).

La resección de un glioma supone en muchas ocasiones la erradicación de un foco epileptógeno, permitiendo un adecuado control de la epilepsia tumoral y, en algunos casos, libera al paciente del uso del tratamiento farmacológico (Brell & Ibáñez, 2009). Además, el tratamiento quirúrgico permite en muchas ocasiones disminuir de forma significativa o incluso suspender la dosis de corticoides a los pacientes. Este hecho posee una elevada importancia en la calidad de vida de los mismos ya que, a veces, se pueden desarrollar efectos fatales tras tratamientos prolongados (Brell & Ibáñez, 2009).

2.3.d) Cirugía de las recidivas

La recidiva o progresión de los gliomas es una constante en la práctica clínica, motivo por el cual las guías clínicas de la NCCN (2011) incluyen la reintervención quirúrgica como una opción terapéutica en el tratamiento en estos pacientes. Brell & Ibáñez (2009) señalan que en una revisión de la literatura (Carson, Grossman, Fisher & Shaw, 2007) se recogían los factores relativos al paciente y a la enfermedad que deben ser considerados para realizar una exéresis:

- Relativos al paciente: edad, estado funcional, calidad de vida del mismo, comorbilidad y riesgo anestésico.
- Relativos a la enfermedad: histología y tamaño de la lesión, localización de la misma e intervalo de tiempo transcurrido desde la primera intervención quirúrgica.

Asimismo, Brell & Ibáñez (2009) indican que en pacientes diagnosticados de gliomas de grado II y III, la reintervención quirúrgica posibilita la obtención de nueva muestra histológica para valorar la progresión de la enfermedad a un mayor grado de malignidad y, a su vez, ésta puede plantearse en términos de administrar algún tipo de terapia local, detallada en el apartado de quimioterapia.

2.4. Procedimiento del mapeo intraoperatorio

Los gliomas que se asientan en áreas cerebrales elocuentes son un subgrupo especial a considerar, ya que aproximadamente 7% de los casos preservan la función neurológica en el seno del tumor (Brell & Ibáñez, 2009). En estos casos, la cirugía bajo anestesia local con exploraciones de las áreas funcionales comprometidas (mapeo intraoperatorio) por el glioma, cobran un papel determinante.

Para la identificación de estas áreas, se realiza una estimulación cortical mediante la aplicación directa sobre el córtex, de un electrodo bipolar cuyos polos distan 5 mm, proporcionando una corriente de 0,5 a 15 mA de intensidad (Brell & Ibáñez, 2009). Cuando el procedimiento se realiza bajo anestesia local, resulta especialmente importante que la posición quirúrgica resulte confortable para el paciente, a fin de lograr su máxima colaboración. No obstante, el mapeo cortical del área motora primaria puede realizarse mediante anestesia general, ya que la estimulación de esta zona induce una respuesta motora del miembro contralateral o de la hemifacies correspondiente.

La estimulación cortical y subcortical del área sensitiva primaria origina parestesias en el hemicuerpo/hemifaces contralateral. Por el contrario, la estimulación de áreas esenciales para el lenguaje produce bloqueos o latencias en tareas de generación de nombres o verbos y enumeración, entre otros. Brell & Ibáñez (2009) indican que es necesario estimular al menos tres veces una determinada zona y obtener la misma respuesta en las tres ocasiones, para garantizar que verdaderamente la respuesta clínica es certera y que por tanto, se está en una zona funcional. Algunos autores establecen en un centímetro alrededor de una zona funcional el límite de seguridad que no debe transgredirse para evitar déficits postoperatorios (Vilar & Gil, 2008). Uno de los aspectos más controvertidos respecto a la utilidad de la resección tumoral guiada por estimulación cortical intraoperatoria, es la alta tasa de resecciones incompletas a la que conduce, por hallarse en zonas esenciales en el interior del tumor o próximas a él.

Los candidatos a cirugía bajo anestesia local y estimulación cortical intraoperatoria constituyen una cohorte muy seleccionada de pacientes, ya que se trata en general de pacientes jóvenes, con lesiones situadas en áreas anatómicas consideradas elocuentes o próximas a las mismas, con motivación para participar y colaborar con el equipo multidisciplinario durante la intervención. También es determinante la situación neurológica preoperatoria, que debe permitir explorar las funciones neurológicas durante la estimulación en un primer tiempo y durante la resección posteriormente (Brell & Ibáñez, 2009).

2.5. Complicaciones de la cirugía

Se considera una complicación postquirúrgica, aquel evento indeseable o inesperado que acontece en el plazo de 30 días tras la intervención y que cumple uno o más de los siguientes criterios: es causa de muerte o de amenaza vital para el paciente, prolonga la estancia hospitalaria o provoca un déficit permanente en el momento del alta hospitalaria. Normalmente, las complicaciones relacionadas con la cirugía de los gliomas se dividen en complicaciones neurológicas, complicaciones regionales (relacionadas con la zona intervenida pero no son causa directa de secuelas neurológicas) y en último lugar, complicaciones sistémicas (Véase Tabla 17) (Abrey & Mason, 2003).

Tabla 17. Complicaciones postquirúrgicas en gliomas

Complicaciones neurológicas	Complicaciones regionales	Complicaciones sistémicas
Coma	Epilepsia	Trombosis venosa profunda
Déficit motor/sensitivo	Hemorragia	Tromboembolismo pulmonar
Déficit lenguaje	Hidrocefalia	Neumonía
Déficit visual	Pneumoencéfalo	Infección urinaria
	Fístula de LCR	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
	Infección de la herida	Alteración metabólica
	Absceso cerebral	
	Meningitis	
	Ictus isquémico	

El porcentaje de complicaciones varía de unos estudios a otros, aunque la tendencia en la actualidad es descendiente. Estos mismos autores señalan que las complicaciones neurológicas son las más frecuentes, con una incidencia que oscila entre el 7 y el 26% y edad superior a 60 años y la presencia de un déficit preoperatorio son los factores de riesgo más importantes. Estas complicaciones se asocian a la aparición de edema focal postoperatorio, al efecto de la tracción sobre las zonas adyacentes al área de resección durante la disección del tumor, a la transgresión del margen de seguridad recomendado o la violación de las fibras de proyección en la sustancia blanca subcortical. En este sentido, está cobrando forma la hipótesis que determinadas zonas del cerebro, aunque no son indispensables para una determinada función neurológica, lesionarlas o extirparlas puede provocar déficits postoperatorios inmediatos (Brell & Ibáñez, 2009).

Las complicaciones regionales suceden entre el 2,5% y el 16% de los casos, siendo la edad avanzada, la localización de la lesión y el antecedente de cirugía o radioterapia previas, los factores predisponentes de las mismas (Abrey & Mason, 2003). En último lugar, las complicaciones sistémicas se producen en un 3,5% a un 12,5% de los pacientes sometidos a cirugía con fines terapéuticos y en su aparición influye de forma decisiva la comorbilidad previa y la edad del paciente. Los mismos autores informan que la mortalidad quirúrgica tras una craneotomía para exéresis de un glioma es del 1 al 3,4% (Abrey & Mason, 2003).

3. Radioterapia

Desde hace décadas la radioterapia es uno de los pilares en el tratamiento de los gliomas, empleándose inicialmente tras la cirugía para el control temporal del crecimiento tumoral y sintomático, así como, para el aumento de la supervivencia de los pacientes. Además, esta técnica se aplica en los casos de recidivas de pacientes tratados sin radioterapia previa o, incluso, como reirradiación (Vilar & Gil, 2008; Van Meir et al., 2010).

La eficacia de este procedimiento depende de la adecuación de la dosis de radiación liberada sobre el tejido diana dentro del cerebro, siendo el beneficio mayor cuanto más elevada es la tasa de curación y menor el riesgo de complicaciones observados en los pacientes (García-Berrocal & Magallón, 2009). En la actualidad, la mejor delimitación del tumor y de los órganos críticos, así como, la valoración de los correspondientes histogramas dosis-volumen han permitido adecuar de forma individualizada la dosis que se va a administrar (Van Meir et al., 2010).

Los avances tecnológicos en neuroimagen han propiciado el desarrollo de la radioterapia conformada y su progresiva implantación, convirtiéndose actualmente en la técnica de irradiación para los gliomas (Pérez, 2004; García-Berrocal & Magallón, 2009; Roussos & Balaña, 2010; Van Meir et al., 2010). En este sentido, la exactitud durante la administración del tratamiento ha supuesto un avance terapéutico en los gliomas, aumentando la seguridad de la radioterapia al excluir el tejido cerebral normal y otras estructuras de la irradiación ionizante (García-Berrocal & Magallón, 2009; Roussos & Balaña, 2010).

3.1. Principios básicos de la radioterapia

La Radioterapia induce el daño mediante la ionización de las moléculas de ADN, orgánulos y membranas. Normalmente, se administra en forma de fotones desde un acelerador lineal de alta energía o una fuente externa de cobalto, aunque también se han utilizado electrones, protones y partículas pesadas cargadas. Sin embargo, los gliomas de alto grado (grado III y IV), parecen presentar una radiorresistencia que no permiten su curación mediante esta técnica, pudiendo deberse a factores tales como la resistencia celular intrínseca, la rápida repoblación celular durante la radioterapia y la hipoxia (Roussos & Balaña, 2010).

En relación al procedimiento de la radioterapia, la dosis de radiación que recibirá cada tumor se define según los siguientes volúmenes (García-Berrocal & Magallón, 2009):

- *Gross tumor volume* (GTV): es el volumen donde se localiza la masa tumoral y se puede delimitar según las técnicas de neuroimagen disponibles y las características del tumor.
- *Clinical target volume* (CTV): incluye el volumen del GTV y la extensión microscópica de la enfermedad fuera de la superficie definida por la imagen.

3.2. Radioterapia conformada en 3D

La radioterapia conformada en 3D es una técnica de tratamiento que combina la utilidad de radiaciones ionizantes, junto con accesorios llamados bloques conformados y/o colimadores multiláminas, para que guiados con imágenes obtenidas del paciente (TAC ó RMN) poder darle forma a la distribución de dosis de acuerdo al volumen tumoral a tratar (Leibel & Sheline, 1991). Este procedimiento conlleva la delimitación de volúmenes tumorales y órganos de riesgo en cada uno de los cortes de la prueba de imagen que se utilice. De esta forma, se realiza una optimización en la distribución de dosis en el órgano diana, mediante un moldeado de los campos de tratamiento al volumen tumoral dibujado en las imágenes de TAC (Fucks & Horwich, 1993).

Como se ha citado anteriormente, este procedimiento se ha convertido en el más frecuente para el tratamiento de los pacientes afectados de gliomas, ya que la incorporación de las técnicas de neuroimagen (TAC y RMN) en la planificación para identificar el tumor y los órganos críticos, permite administrar el tratamiento de forma más precisa, reducir los volúmenes de irradiación y que la dosis que recibe el cerebro sano sea menor y, por tanto, que también sea menor la toxicidad (García-Berrocal & Magallón, 2009; Van Meir et al., 2010).

El tratamiento se administra en múltiples dosis iguales, normalmente 25-30 dosis por paciente con glioma, en un intento de alcanzar el control tumoral. Para asegurarse que el mismo volumen diana es tratado con cada dosis, los pacientes se inmovilizan con una máscara de fijación (Roussos & Balaña, 2010). Asimismo, para minimizar los efectos tóxicos de la radioterapia sobre

las estructuras vecinas neurovasculares, se administra en fracciones de 1,6 ó 2 Gy al día, lo cual reduce el daño sufrido por el tejido cerebral de forma tardía (Roussos & Balaña, 2010).

La metodología en los procedimientos de radioterapia 3D, se puede dividir en tres fases (García-Berrocal & Magallón, 2009):

- La primera fase: comienza con el posicionamiento e inmovilización del paciente con mascarar termoplásticos y, posteriormente, realización de estudios de imagen para contornear los volúmenes de tratamiento y los órganos de riesgo.
- La segunda fase: incluye todo el proceso de planificación del tratamiento con la selección de la energía, dirección, peso y forma de los haces de irradiación y subsiguiente cálculo en el planificador de las distribuciones dosimétricas.
- La tercera fase: comienza cuando es aceptado el plan de tratamiento y finaliza con la irradiación del paciente. De forma previa a la aplicación del tratamiento, se realizan diferentes controles de calidad en relación con el paciente (verificación de la dosimetría, posicionamiento), así como, con el equipamiento (verificación de la conformidad de los campos de irradiación).

Al igual que otras técnicas de tratamiento, la radioterapia conformada 3D no está exenta de limitaciones, siendo la más relevante la neurotoxicidad asociada a la irradiación en tumores cerebrales, común al resto de técnicas de radioterapia. Además, este procedimiento presenta una dificultad en la adaptación de las distribuciones dosimétricas a lesiones irregulares, como pueden ser los gliomas (García-Berrocal & Magallón, 2009).

3.3. Aspectos actuales en el tratamiento de radioterapia en gliomas

En este momento, se analiza no sólo el beneficio de la radioterapia sino también la eficacia de aspectos relacionados con los volúmenes de irradiación, la dosis total de irradiación, intensificación de dosis y el uso de radiosensibilizantes.

En relación al primer punto, los trabajos iniciales en el campo de la radioterapia cerebral se basaron en pacientes tratados con irradiación holocraneal, fundamentados en estudios que detectaron un patrón difuso de infiltración de los gliomas (Vilar & Gil, 2008). Sin embargo, actualmente la utilización de volúmenes parciales es la práctica estándar en el tratamiento radioterápico de estos tumores frente a la irradiación holocraneal debido a:

- a. El patrón de recaída local en más del 90% de los casos cuando se aplicó la radioterapia holocraneal (Wallner, Galicich, Krol, Arbit & Mailkin, 1989; Chan et al., 2002).
- b. La disminución notable de la morbilidad asociada a la irradiación total del cerebro con el uso de volúmenes parciales de irradiación, sin disminuir la eficacia del tratamiento (Pouratian & Schiff, 2010; Van Meir et al., 2010).

De acuerdo a estos datos, Vilar & Gil (2008) apuntan que actualmente parece clara la ausencia de beneficio de la irradiación holocraneal, con respecto al tratamiento de radioterapia con volúmenes parciales en gliomas.

Respecto a la utilización de volúmenes parciales, en la práctica clínica existe una discusión sobre los márgenes a considerar para estos tumores, observándose dos tendencias que pueden ser superponibles, y parecen acordes con los datos de la literatura y de tolerancia a los tratamientos:

- La irradiación sobre un volumen que debe cubrir el tumor, todo su área de edema y un margen de 2 ó 3 centímetros evidente (Vilar & Gil, 2008).
- Es suficiente con incluir en la irradiación un volumen correspondiente al tumor, realizado por el contraste en el TAC más 3 centímetros de margen, o bien el tumor evidenciado en el T2 de la RMN más un margen de 2 centímetros (Van Meir et al., 2010). Actualmente esta tendencia es la adoptada por el grupo cooperativo RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

En cuanto a la dosis total de irradiación, ésta dependerá del objetivo del tratamiento radioterápico y del grado de malignidad de la lesión. Así, cuando la radioterapia se aplica con intención radical, la dosis de radiación total al planificar el tratamiento debe oscilar entre 45-60 Gy, con un fraccionamiento entre 1,8-2 Gy, cinco días a la semana, siempre ajustada para prevenir los efectos derivados de la toxicidad tardía de la irradiación. En la Tabla 18, aparece resumido el procedimiento y la dosis de radiación en función de las condiciones de la enfermedad y del grado histológico de los gliomas. Por el contrario, si la radioterapia se aplica con intención paliativa (edad, tamaño y localización de la lesión, estado general del paciente), la dosis oscila entre 20 y 30 Gy de forma hipofraccionada (4 sesiones de 5 Gy, 5 sesiones de 4 Gy, 10 sesiones de 3 Gy y 14 sesiones de 2,5 Gy) (Vilar & Gil, 2008).

En el tratamiento de radioterapia para los gliomas de alto grado (III y IV) con intención radical, irradiaciones de 60 Gy han demostrado mejor supervivencia que dosis de 45 Gy (García-Berrocal & Magallón, 2009); mientras que en estudios de escalada de dosis no se ha observado un beneficio evidente al usar más de 60 Gy (Van Meir et al., 2010). Por todo ello, el RTOG establece esta dosis de irradiación sobre volúmenes parciales, como el estándar en el tratamiento de radioterapia de los gliomas de alto grado (III y IV).

Por el contrario, en los gliomas de bajo grado (I y II) la estrategia radioterápica a seguir suscita mucha controversia debido a la neurotoxicidad de estos, al evidenciarse un aumento del tiempo libre de enfermedad y no de la supervivencia asociada a la aplicación de dicho tratamiento. Mientras algunos clínicos plantean un tratamiento quirúrgico con la máxima resección posible, seguida de radioterapia inmediata; otros plantean una política de observación (Pignatti et al., 2002; Piepmeier, 2009; Pouratian & Schiff, 2009). En la actualidad, un nuevo planteamiento es el sugerido en la NCCN (2011), que señala la posibilidad de aplicar un tratamiento de quimioterapia en pacientes con astrocitomas grado II con exéresis parcial, con el objetivo de reducir la toxicidad neurológica provocada por la radioterapia.

Tabla18. Recomendaciones de tratamiento de RT con intención radical, del grupo cooperativo RTOGT, modificada de Vilar & Gil (2008)

Grados de malignidad	Condiciones enfermedad	Tratamiento de radioterapia
Gliomas de alto grado	Afectación del sistema ventricular	PTV*: holocraneo Dosis: 39,6-40 a 1,8-2 Gy según tolerancia. PTV: GTV** + 2 centímetros (cm) Dosis: 19,8-20 a 1,8-2 Gy según tolerancia.
	No afectación ventrículos, pero gran tamaño o afectación estructuras críticas	PTV: GTV + 3 cm alrededor captación contraste TAC o 2 cm alrededor captación T2 en RMN PTV: GTV + 2 cm alrededor captación contraste TAC o 1 cm alrededor captación T2 en RMN Dosis: 45-46 a 1,8-2 Gy según tolerancia
	No afectación ventrículo no cerca estructuras críticas, resección completa o tamaño pequeño lesión	PTV: GTV + 3 cm alrededor captación contraste TC o 2 cm alrededor captación T2 en RMN. O fusionando la TC y la RMN prequirúrgica si resección completa y márgenes alrededor de cavidad residual. Dosis PTV: 59,4-60 a 1,8-2 Gy según tolerancia
Gliomas de bajo grado	Cirugía con resección incompleta	PTV: GTV + 3 cm alrededor captación contraste TC o 2 cm en T2 RMN Dosis: PTV: de 45-46 a 1,8-2 Gy según tolerancia. PTV: GTV + 1,5 cm. Dosis: si el volumen es pequeño, se trata todo la lesión en una sola fase hasta 54 Gy, a 1,8 Gy/sesión
	Cirugía con resección completa	PTV: lecho quirúrgico + 1,5 cm Dosis: 45-54 a 1,8-2 Gy según tolerancia. Si el tumor asentaba en cerebelo la dosis máxima será de 54 Gy

* PTV= volumen que va a recibir la dosis prescrita por el médico; ** GTV= tumor macroscópico

Como se ha indicado previamente, en el Capítulo 2 (punto 3.3.c) la European Organization for Research and Treatment of Cancer no recomienda la utilización de la radioterapia de forma precoz en pacientes con gliomas de bajo grado, a excepción del cumplimiento de una serie de factores pronósticos que se detallan a continuación: a) histología astrocitaria de la lesión; b) sintomatología neurológica persistente; c) recidiva o progresión tumoral; d) edad igual o superior a 40 años; e) tamaño de la lesión superior a seis centímetros; f) tumor sobrepasa línea media, g) índice proliferativo de mitosis superior al 3%. Respecto a la dosis de irradiación total para estos

gliomas, García-Verrocal & Magallón (2009) y Piepmeyer (2009) han informado que oscila entre los 50-54 Gy a 1,8 Gy/fracción, para mantener la eficacia y menor toxicidad. Asimismo, estos autores señalan que no se evidencia un aumento significativo de la supervivencia, al realizarse una escalada de la dosis de irradiación (59,4 Gy).

Respecto a la intensificación de la dosis de irradiación, Vilar & Gil (2008) apuntan que alterar el fraccionamiento en forma de hiperfraccionamiento (aplicar dosis menores de radiación con una mayor frecuencia) y/o fraccionamiento acelerado no ha demostrado mejoras significativas en la supervivencia de los pacientes con gliomas. Y en último lugar, el empleo de radiosensibilizadores no ha evidenciado un beneficio en el tratamiento de estos tumores (Van Meir et al., 2010).

3.4. Otras técnicas de radioterapia

El *“gold estándar”* en el tratamiento radioterápico en los gliomas es la radioterapia conformada en 3 dimensiones (3D), existiendo otras formas de administrar la radiación en pacientes con tumores cerebrales, que se exponen a continuación:

- Radioterapia esterotáxica (irradiación de forma externa): emplea una planificación tridimensional y haces colimados de radiación ionizante hacia lesiones intracraneales pequeñas (<4 cm). En investigación clínica, esta técnica se ha utilizado en el tratamiento del glioblastoma multiforme de reciente diagnóstico, complementando a la radioterapia convencional. Sin embargo, estos estudios son difíciles de interpretar por importantes sesgos de selección de la muestra (Curran et al., 1993^b; Tsao et al., 2005). Asimismo, el grupo cooperativo RTOG realizó un estudio fase III que tampoco mostró un beneficio de la radiocirugía adyuvante en gliomas de alto grado (Souhami et al; 2004).
- Radioterapia intersticial o braquiterapia: consiste en la administración de radiación ionizante mediante la colocación de un isótopo radiactivo (Iodo 125, Iridio 192) dentro del tumor o la cavidad quirúrgica. Esta técnica, también conocida como braquiterapia,

permite administrar altas dosis de irradiación al tumor, mientras el cerebro circundante recibe una dosis muy baja de irradiación. Los estudios realizados en gliomas de alto grado (III y IV) no han mostrado un claro beneficio de este tratamiento, por lo que su uso es actualmente experimental (Koot et al., 2000; Selker et al., 2002).

- Terapia con haces de partículas: tiene la ventaja de que es capaz de circunscribir de forma precisa la diana tumoral, ya que los portones depositan su energía en el extremo de su trayectoria a través del tejido cerebral (Roussos & Balaña, 2010). Su desventaja principal es que para producir estas partículas es necesario un ciclotrón y, por tanto, su disponibilidad actualmente es muy baja. No existen hasta el momento estudios aleatorizados con partículas pesadas. Un estudio fase I/II en glioblastomas operados ha mostrado que la mediana de supervivencia con radioterapia holocraneal seguida de una sobreimpresión con helio o neón alcanza los 14 meses (Castro et al., 1985).

3.5. Efectos iatrogénicos (neurotoxicidad de la radioterapia)

La limitación más importante en la irradiación de los gliomas es la neurotoxicidad que, dependiendo del área cerebral afecta, puede dar lugar a la aparición de déficits importantes. La comunidad científica (Sheline, William & Smith, 1980) ha identificado los efectos neurotóxicos de la radioterapia en pacientes con tumores cerebrales, dividiéndolos en tres tipos de acuerdo a su momento de aparición y a los mecanismos fisiopatológicos implicados:

- Efectos agudos: aparecen inmediatamente después de la primera sesión de tratamiento, presentan un carácter transitorio y se asocian al edema vasogénico, secundario a los cambios inducidos por la radiación en la barrera hematoencefálica. Las manifestaciones clínicas más comunes son la letargia, cefalea, vómitos y fiebre.
- Efectos inmediatos-diferidos: pueden presentarse entre las seis semanas y los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento. Aunque se desconocen los mecanismos fisiopatológicos, se cree que pueden estar relacionados con el edema

cerebral y la desmielinización de la sustancia blanca. Se caracterizan por un empeoramiento de los déficits neurológicos previos y síntomas similares a los efectos agudos. A nivel cognitivo, se puede producir un deterioro transitorio que consiste en déficit atencionales y de memoria a corto plazo. Suelen presentarse de forma transitoria y su mejoría sucede de forma espontánea entre la primera y sexta semana posteriores a su aparición.

- Efectos retardados: pueden aparecer desde los seis meses hasta años después de la finalización del tratamiento. Estos presentan un carácter permanente y más severo que los anteriormente citados, pudiendo tomar forma de radionecrosis focal, leuco-encefalopatía y atrofia cerebral. Los pacientes pueden presentar un deterioro insidioso y progresivo en atención y memoria, junto con signos neurológicos como por ejemplo demencia e incluso la muerte. En algunos estudios (Surma-aho et al., 2001; Armstrong et al., 2002; Postma et al., 2002) se pone de manifiesto una relación entre las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas y la presencia de alteraciones estructurales visualizadas, en las pruebas de neuroimagen (atrofia cerebral y leuco-encefalopatía).

4. Quimioterapia

Actualmente, es reconocido el valor de la quimioterapia en el abordaje multidisciplinar de los gliomas, principalmente en los de alto grado (III y IV), llegándose a establecer diferentes tratamientos según los diversos subtipos histológicos. El tratamiento sistémico ofrece la ventaja teórica de alcanzar las células tumorales, independientemente de la localización microanatómica, sin focalizar sobre la toxicidad neurológica y pudiendo actuar de forma sinérgica a la irradiación (Roussos & Bañala, 2010). Según las guías clínicas de la NCCN (2011), la temozolamida (TMZ) es una de las armas terapéuticas más relevantes en el manejo de determinados gliomas, aplicada de

forma conjunta a la radioterapia, tanto en primera línea de tratamiento como en la recidiva (Stupp et al., 2005).

Hasta la aparición de la temozolamida, en adultos se había obtenido un beneficio discreto en cuanto a la supervivencia en todos los gliomas, con la adición de nitrosoureas (Carmusina) y/o el régimen PCV (Procarbazina, Ciclofosfamida y Vincristina); con resultados dispares en ensayos fase III cuando se utilizaba sin radioterapia (Stupp, Hegi, Gilbert & Chakravarti, 2007; Roussos & Bañala, 2010). En este sentido, Roussos & Bañala (2010) señalan que diversas consideraciones biológicas han dificultado el desarrollo de la quimioterapia en este tipo de tumores y han provocado estos resultados poco concluyentes sobre la eficacia de la misma (Stupp et al., 2007). Entre estos factores se incluyen la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, las interacciones con otros medicamentos, la dificultad de evaluación de la respuesta tumoral y la toxicidad potencial de los fármacos.

En la Tabla 19 se recogen los agentes y esquemas que se utilizan actualmente en el tratamiento sistémico de los gliomas, desarrollándose a continuación los más utilizados en estos pacientes. Todos estos fármacos tienen en común la toxicidad hematológica y la emesis, que varía en diversos grados y duración.

Las formas de administración de la quimioterapia se resumen en (Roussos & Balaña, 2010):

- La aplicación neoadyuvante, que en estos tumores no se utiliza al no observarse un aumento de la supervivencia en estos pacientes. En la actualidad, se están realizando ensayos clínicos en fase II para valorar el impacto de la Temozolamida administrada de esta forma, en pacientes con gliomas de bajo grado con resultados favorables (Blonski et al., 2012).
- La aplicación adyuvante de la quimioterapia en los gliomas es confusa, ya que se parte de la prácticamente segura existencia de tumor residual. De esta forma, en

astrocitomas de grado II, III y IV se aplica de forma concomitante a la irradiación para producir un efecto sinérgico y/o aditivo a la radioterapia.

- La aplicación de quimioterapia tras la aparición de recidiva o progresión de la enfermedad, suele presentar un objetivo paliativo en pacientes con gliomas, llegando a mejorar la supervivencia en pacientes con oligodendrogliomas (II y III).

Tabla 19. Agentes quimioterápicos utilizados comúnmente en gliomas

Fármaco	Descripción del agente quimioterápico
Nitrosoureas (Carmustina)	Este fármaco es utilizado en gliomas de alto grado y oligodendrogliomas y en otros gliomas de bajo grado. La toxicidad incluye náuseas y vómitos, mielosupresión acumulativa y prolongada y fibrosis pulmonar después de dosis prolongadas
Procarbicina	Esta sustancia se aplica en gliomas de alto grado La toxicidad de este fármaco supone principalmente erupciones, náuseas, vómitos y mielosupresión. Además se ha descrito efectos secundarios vasculares y neurológicos.
Platinos (Carboplatino)	La principal toxicidad es la neurológica e incluye neuropatías, déficits auditivos neurosensoriales, mielosupresión, náuseas y emesis.
Temozolamida	Es el fármaco más utilizado en gliomas de alto grado. Aprobado como primera línea de quimioterapia y en casos de recidiva. La toxicidad asociada es considerada como moderada e incluye náuseas, vómitos y mielosupresión no acumulativa
Vincristina	Esta sustancia forma parte del régimen farmacológico PCV utilizado en gliomas de bajo y alto grado. La toxicidad incluye efectos neurotóxicos importantes y limitados a la dosis, que incluyen neuropatías sensoriomotoras y autonómicas
Irinotecan	Es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, con capacidad de inhibir la multiplicación de las células tumorales En algunos pacientes produce síntomas neurológicos autolimitados (disartria y ataxia) durante la infusión o un síndrome colinérgico agudo (calambres abdominales, hipersalivación, diarrea y visión borrosa).

4.1. Temozolamida

Este fármaco es un agente citotóxico alquilante derivado de segunda generación de la imidazotetrazina que se administra por vía oral, de rápida absorción (1 ó 2,5 horas), con una

toxicidad no acumulable. La TMZ atraviesa la barrera hematoencefálica, alcanzando en el líquido cefalorraquídeo concentraciones próximas al 20-40% de las plasmáticas y no se ve afectada por la medicación actual necesaria en este tipo de pacientes (dexametasona, fenitoina, carbamazepina) (Stupp et al., 2002). Su eliminación no requiere activación hepática y este fármaco es degradado de forma espontánea a pH fisiológico a diferentes metabolitos activos (Almendras, Hernández & Berrocal, 2009).

La aparición de la temozolamida ha sido determinante para modificar el estándar de tratamiento en gliomas, ya que la combinación de este fármaco junto con la irradiación local se asoció con un aumento de la supervivencia en pacientes con glioblastoma multiforme (Stupp et al., 2005). Estos resultados han modificado radicalmente las conductas terapéuticas, no sólo de los glioblastomas multiformes, sino también de otros gliomas (Almendras, Hernández & Berrocal, 2009), afianzándose en el tratamiento de los gliomas de bajo grado (Roussos & Bañala, 2010). En este sentido, la temozolamida se plantea como un tratamiento alternativo a la irradiación, sin empeorar el pronóstico y reduciendo el riesgo de toxicidad neurológica asociada a la radioterapia (García-López, 2010).

La forma de administración de este agente quimioterápico puede variar en función del grado histológico del tumor, de tal forma que en gliomas de alto grado (III y IV) su aplicación consta de dos fases (concomitante y mantenimiento), mientras que en gliomas de bajo grado (II) se puede administrar sólo en fase de mantenimiento si existe tumor residual (Almendras, Hernández & Berrocal, 2009; Roussos & Balaña, 2010).

En la primera fase, la temozolamida se aplica de forma concomitante con la radioterapia, por vía oral con una dosis de 75mg/m²/día, todos los días de la semana hasta un total máximo de 49 días. En la segunda fase o de mantenimiento, la dosis administrada del fármaco es de 200mg/m²/día, durante los primeros cinco días seguido por una interrupción del tratamiento de 23 días, de tal forma que el ciclo completo tiene una duración de 28 días (Stupp et al., 2005). En este estudio se informó que la tasa de supervivencia en los glioblastomas multiformes a los dos

años pasaba del 10% al 26% al añadir la temozolamida al tratamiento de radioterapia convencional.

De los estudios actuales se derivan resultados muy favorables de correlación entre uso de temozolamida y aumento de la supervivencia en glioblastomas multiformes, lo que ha conducido a diferentes enfoques de tratamiento con el objetivo de aumentar la eficacia de este agente junto con otros fármacos, destacando: a) combinación de la temozolamida con O^6 benzilguanina; b) combinación de temozolamida con otros agentes alquilantes, y c) administración prolongada de temozolamida.

4.2. Otros agentes quimioterápicos

La combinación de quimioterápicos PCV (procarbazina, ciclofosfamida y vincristina) ha sido la más estudiada en pacientes con tumores cerebrales hasta los años 90, aunque la alta incidencia de toxicidad hematológica ha provocado diversas modificaciones posológicas. En la actualidad, se considera un régimen eficaz en glioblastomas multiformes en segunda línea y en pacientes con oligodendrogliomas recidivados, estimándose una tasa de respuesta a la quimioterapia con PCV del 75% en estos últimos pacientes (Almendras, Hernández & Berrocal, 2009). En este sentido, Jaeckle, Ballman, Rao, Jenkins & Buckner (2006) informaron que los pacientes con oligodendrogliomas (grado II), tienen una mejor respuesta a la quimioterapia ya sea a PCV o temozolamida y una mayor supervivencia, con respecto a aquellos de componente anaplásico con un comportamiento más agresivo (grado III) y con peor respuesta a la quimioterapia.

El irinotecán utilizado en el tratamiento de las neoplasias del SNC, es un inhibidor de la topoisomerasa que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Los primeros datos publicados sobre este fármaco indicaban tasas de respuesta objetiva del 17% (Friedman et al., 1999), no reproduciéndose estos resultados en ensayos fase II. Actualmente, se están llevando a cabo investigaciones con esquemas de combinación de este fármaco junto con carmustina,

mostrando cotas de respuesta similares a las obtenidas con la combinación de temozolamida y otros agentes (Almendras, Hernández & Berrocal, 2009).

4.3. Tratamiento locorregional: Implantes de carmustina (Gliadel®)

Como se ha señalado anteriormente, la baja capacidad de penetración de los agentes quimioterápicos a nivel de tejido cerebral y del tumor, ha motivado el estudio de diferentes vías de administración del fármaco con el objetivo de aumentar la exposición al mismo. El fundamento de estas técnicas de administración alternativas se apoya en dos puntos básicos. Por un lado que la mayoría de las recidivas suceden en el lecho tumoral, y por otro lado que se pretende evitar la barrera hematoencefálica para alcanzar concentraciones más altas del citostático, con respecto a la aplicación sistémica (Almendras, Hernández & Berrocal, 2009).

El fármaco locorregional más utilizado en los gliomas de alto grado (III y IV) son los polímeros biodegradables impregnados en carmustina (1,3-biscloretill-nitrosourea), agente alquilante de la familia de las mostazas nitrogenadas (Grossman et al., 1992). Sin embargo, los estudios practicados hasta la fecha ponen en evidencia un aumento de la supervivencia alcanzado significación estadística y, lo que es mas importante, la posibilidad de que dicho tratamiento sea capaz de incrementar el porcentaje de pacientes de larga supervivencia (Valtonen et al., 1997; Westphal et al., 2003).

4.4. Terapias dirigidas a nuevas dianas

El mejor conocimiento de los mecanismos moleculares de los gliomas ha permitido incorporar recientes agentes dirigidos a nuevas dianas moleculares. En la actualidad, se conoce que los gliomas utilizan vías de transducción de señales y algunas de sus moléculas para adquirir capacidades aberrantes de proliferación, invasión, angiogénesis y autoperpetuación. Además, estos procesos celulares están regulados por diversos factores de crecimiento, hormonas y citoquinas (Almendras, Hernández & Berrocal, 2009).

En relación a estos tratamientos, los primeros resultados son esperanzadores, ya que posibilitan una mejoría en el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes, aunque será necesario determinar su valor en los gliomas malignos (III y IV). Los fármacos más utilizados en la actualidad en pacientes con esta patología se recogen en la Tabla 20. Estas sustancias se están probando para gliomas en ensayos clínicos fase III, tras haberse obtenido respuestas objetivas y eficacia preliminar en pacientes con recurrencia (Roussos & Balaña, 2010).

Tabla 20. Terapias dirigidas estudiadas en los tumores cerebrales

Mecanismo molecular	Agente
Inhibidor de la angiogénesis:	- Anticuerpos dirigidos frente al ligando de VEGF: Bevacizumab/VEGF-trap - Inhibidores de VEGFR: Vatalanib/Ceridanib/Sorafenib - Inhibidores de PDGFR: Imatinib/Sorafenib
Inhibidor de las integrinas	- Cilengitide
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico	- Cetuximab - Inhibidores de la tirosina-quinasa: Gefitinib/Erlotinib
Inhibidores de la proteínquinasa C	- Tamoxifeno - Enzastaurina
mTOR inhibidores	- Temsirolimus/Everolimus/Rapamicina
Inhibidores de la Farnesiltransferasa	- Tipifarnib/Lorafarnib/Sorafenib
Inhibidores de la Histona Deacetilasa	- Depsipeptide/SAHA
Inhibidor de la proteosomas	- Bortezomib

Tabla adaptada de Almendra, Hernández & Berrocal (2009)

Por otra parte, las terapias antiangiogénicas en gliomas, especialmente el bevacizumab están suponiendo una revolución en el tratamiento de los gliomas de alto grado (III y IV), limitándose su aplicación en la actualidad en pacientes en recurrencia o progresión de la enfermedad (Roussos & Balaña, 2010). En el momento actual, existen diversos estudios en marcha que tratan de probar la eficacia de bevacizumab en primera línea, tras la intervención quirúrgica, en combinación con radioterapia y temozolomida (Friedman et al; 2009; Van Meir et al., 2010). Además de los antiangiogénicos, existen otros fármacos de nueva generación

actualmente en fases avanzadas de evaluación clínica como el cilengitide (un inhibidor de las integrinas), el temsirolimus (inhibidor de mTOR) y la enzastaurina (inhibidor de fosfolipasa C) (Van Meir et al., 2010).

4.5. Consideraciones específicas en el tratamiento de quimioterapia en pacientes con gliomas de bajo grado

En gliomas de bajo grado (II) el régimen de PCV y la carmustina, han presentado unas tasas de respuestas del 50 al 80% en pacientes con esta patología de nuevo diagnóstico o en recidiva, aunque no mejoran los resultados de supervivencia obtenidos por la radioterapia aplicada de forma única (Marín Palomo & Ríos, 2009). En este sentido, los oligodendrogliomas son más sensibles a la quimioterapia (temozolamida y PCV) en diferentes momentos de la enfermedad (recurrencia, tras la irradiación o de forma adyuvante), con tasas de respuesta objetivas a los doce meses del 63% (García-López, 2010). Se postulan que su elevada quimiosensibilidad, con respecto a los astrocitomas, se debe a las alteraciones genéticas observadas en el tumor ya que presentan tasas de respuesta del 95% con respecto al 25% de los casos que no presentan la codelección en *1p* y *19q*.

Aunque en la actualidad no hay estudios de fase III que aporten datos sobre la eficacia de la temozolamida en pacientes con gliomas de grado II, la NCCN (2011) recoge este agente como una opción de tratamiento adyuvante en oligodendrogliomas y astrocitomas difusos, cuando no se ha podido realizar una exéresis radical de la lesión o en pacientes mayores de 40 años con máxima resección quirúrgica. En el resto de los casos y en los astrocitomas de grado I, el tratamiento de quimioterapia no tiene indicación definida en el momento actual.

4.6. Consideraciones específicas en el tratamiento de quimioterapia en pacientes con gliomas de alto grado

Como se ha señalado a lo largo de este apartado, la NCCN (2011) considera la temozolamida como el agente quimioterápico en el tratamiento adyuvante de los gliomas de alto grado, tanto en los de estirpe astrocitaria como en los oligodendrogliales. En glioblastomas multiformes, las actuales y futuras directrices de investigación clínica incluyen el aumento de la intensidad de la dosis de temozolamida durante la fase de mantenimiento. Sin embargo, en astrocitomas anaplásicos el beneficio de la temozolamida se ha demostrado en los casos de recidiva (Vilar & Gil, 2008).

La NCCN recoge que en los gliomas de alto grado (III y IV) cuando se realizan resecciones tumorales mayores del 80%, se puede aplicar el tratamiento locorregional (polímeros biodegradables impregnados en carmustina) en el proceso quirúrgico, siendo necesario realizar una biopsia intraoperatoria que determine la estirpe y grado histológico de la lesión. Adicionalmente, se indica también el uso del régimen de PCV en primera línea en astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas anaplásicos y gliomas mixtos de grado III (oligoastrocitomas), con resultados semejantes a los obtenidos con la temozolamida, pero con mayor toxicidad.

El conocimiento de la biología molecular se está trasladando al campo de la investigación clínica, realizándose ensayos con mejores diseños en pacientes con gliomas de alto grado (III y IV). De todas las moléculas estudiadas, en este momento sólo el bevacizumab ha llegado a la práctica clínica (Friedman et al., 2009) aunque otras están en fases muy avanzadas del desarrollo y posiblemente serán de uso habitual en los próximos años.

CAPÍTULO 6. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

1. Introducción

La calidad de vida, cuyo estudio será el objetivo principal de esta investigación, es un constructo que se utiliza en múltiples disciplinas y contextos tales como la Medicina, Filosofía, Ciencias Económicas, Ciencias Sociales o Psicología, provocando que tenga un contenido variado, en ocasiones impreciso y que no exista acuerdo sobre su definición en la actualidad. Este término no es nuevo ya que una de las primeras referencias sobre el bienestar y la felicidad se remonta a Platón y Aristóteles. A lo largo del tiempo su descripción ha evolucionado y aunque se mantiene el problema tautológico en sus definiciones que dificulta su operatividad y su aplicación, la calidad de vida se considera como un constructo constituido por diversas dimensiones, que se organizan en dos áreas fundamentales: a) juicio subjetivo del grado en que se ha alcanzado la felicidad, que va unido a un componente emocional y a un sentimiento de bienestar/malestar personal; y b) presencia o ausencia de determinados indicadores objetivos biológicos, psicológicos, conductuales y sociales, que están estrechamente conectados con este juicio (Rodríguez-Marín, Pastor & López-Roig, 1993).

2. Desarrollo histórico del concepto de Calidad de Vida relacionada con la salud

El ámbito de la Salud es una de las áreas en las que más se ha desarrollado y evolucionado el concepto de calidad de vida. Y en este sentido, Sirgy (2001) la describe como una «perspectiva centrada en el paciente y el bienestar individual, que identifica la definición de salud».

La incorporación del término calidad de vida en esta ámbito se debe principalmente al cambio en el concepto de salud y enfermedad, propuesto en la constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS; 1948). En conformidad con la Carta de las Naciones Unidas, se creó este organismo con la finalidad de alcanzar para todos los pueblos el grado más alto posible de salud, bajo los principios de que ésta es un derecho fundamental sin excepción alguna y una

condición básica para lograr la paz y la seguridad, dependiente de la cooperación de los Estados integrantes. De esta forma, la OMS constituyó las bases para que la salud dejara de significar ausencia de la enfermedad, definiendo la calidad de vida como *“un estado de completo bienestar físico, mental y social y no meramente la ausencia de enfermedad o dolencia”*. Es por ello que se comenzó a reconocer que no sólo es importante la cantidad de años que se vive, sino también la calidad de años vividos.

Paralelamente, el desarrollo de la Medicina produjo una disminución drástica de las enfermedades infecciosas o transmisibles y un aumento de la esperanza de vida, que condujo a un mayor interés por las enfermedades crónicas a partir de la década de los cincuenta (Hernández, Fernández, Rancaño & Cueto, 2001). Estas patologías se han definido como procesos de larga duración y, por lo general, de progresión lenta para las cuales no existe una curación total. Estas características implican que la enfermedad pasa a formar parte de la vida del paciente, de su entorno familiar y socio laboral, por lo que las consecuencias de la misma no son únicamente físicas sino también psicológicas y sociales (Schipper & Levitt, 1985; Aaronson, 1986; Aaronson, van Dam, Polak & Zittoun, 1986; Aaronson, 1988).

La consideración de estas dos circunstancias refleja la necesidad de un cambio en las políticas sanitarias, que hasta este momento se centraban en la eficacia de los tratamientos establecida en términos de tasa de respuesta, intervalo libre de enfermedad y supervivencia (Contreras, 2005). En las enfermedades crónicas, se identificó que estas variables no tenían sensibilidad para determinar la eficacia y eficiencia de los tratamientos médicos (Fernández-López, Hernández & Cueto, 1993; Velikova, Stark & Selby, 1999), ni la calidad de los servicios de salud (Wilson & Clearly, 1995; Alonso, 1997). De esta forma se hizo obligatorio identificar otras variables que tuvieran en cuenta un enfoque más amplio de la salud (McDowell & Newell, 1987).

Y en 1986, como respuesta a esta creciente demanda de una nueva concepción de salud, se desarrolló la primera Conferencia Internacional sobre la Promoción de la Salud (OMS, 1986), que tomó como punto de partida la Declaración de Alma Ata (OMS, 1978). En ésta se manifestaba

que la atención a la salud debía formar parte de las estrategias políticas del Estado de Bienestar y, a su vez reclamaba la participación de diferentes profesionales en el tratamiento de la enfermedad. Todo ello obligó a replantearse el modelo existente de asistencia biomédica, dejando entrever la necesidad de un marco biopsicosocial en el tratamiento de las enfermedades crónicas (Engel, 1977). Dicho marco permitió considerar todos los procesos implicados en la patología crónica y medir los tres tipos de factores asociados (biológicos, psicológicos y sociales), siendo necesario adoptar un abordaje multidisciplinar.

A partir de este momento, la importancia del estudio de la calidad de vida del enfermo parece irrefutable, avalada además por el programa de la OMS “Salud/Sanidad para todos en el año 2000”, según el cual desde la sanidad debe promoverse el proporcionar más vida a los años, no solamente más años a la vida. Por tanto, las metas en política sanitaria deben ir en un doble sentido: incrementar la duración de la vida y mejorar la calidad de la misma (McDermot, 1981; Nelson et al., 1983; Kaplan, 1985).

En los años posteriores se publicaron los primeros trabajos científicos que analizaban la eficacia de los tratamientos de acuerdo a este nuevo concepto de calidad de vida (Velikova, Stark & Selby, 1999) y se consideró como punto de referencia para el diseño y planificación de los programas terapéuticos (Moreno & Ximénez, 1996). La información derivada de estas investigaciones proporcionó un cuerpo de conocimiento sobre el impacto de diferentes enfermedades crónicas y de sus tratamientos en los aspectos emocionales, en el estilo de vida y en el nivel funcional y social de los pacientes (Cella & Tulsky, 1993; Bowling, 1995). En la década de los noventa la eficacia de las técnicas terapéuticas se consideraba de acuerdo a la relación coste-beneficio (Cella, 2003); que permitía valorar si una intervención concreta ofrece un beneficio global para el bienestar del paciente y facilita la comparación de la calidad de vida entre intervenciones alternativas.

Entre las disciplinas que más han aplicado este constructo se encuentra la Oncología Médica (Fayers & Machin, 2000), ya que su consideración y estudio facilita la comprensión de las

patologías englobadas bajo el término cáncer y el abordaje integral de los pacientes que las padecen. Igualmente, algunas características de estas enfermedades (Badia & Lizán, 2003) han motivado que la preservación y potenciación de la calidad de vida sean objetivos perseguidos por los tratamientos oncológicos (Kaplan, 1993; Contreras, 2005), entre ellas: a) la imposibilidad de curación en muchos casos; b) la morbi-mortalidad de la propia patología y de los tratamientos, y c) el elevado coste económico y material de los mismos. Así, la inserción de la medida de calidad de vida en Oncología ha permitido conocer mejor el impacto del cáncer y de los tratamientos oncológicos a niveles diferentes al biológico, profundizar en la adaptación del paciente a las diferentes situaciones estresantes asociados a la enfermedad, evaluar mejor los tratamientos paliativos, eliminar los resultados nulos de algunos ensayos clínicos y, en último lugar, facilitar la rehabilitación de los pacientes (Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001).

3. Definición del concepto de calidad de vida relacionada con la salud

Actualmente la calidad de vida se incluye en las medidas PRO (*Patients Reported Outcomes*) que convierten el punto de vista del paciente en el valor central de la atención sanitaria y entre las que cabe destacar, la calidad de vida, la percepción de necesidad y la satisfacción con los cuidados (Arrarás et al., 2010).

Existen múltiples definiciones de la calidad de vida relacionada con la salud, una de las más importantes es la propuesta por la OMS (WHO, 1994) que la definió como la “*percepción personal de un individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones*” (World Health Organization, 1994). Es un concepto multidimensional y complejo que incluye aspectos personales como salud, autonomía, independencia, satisfacción con la vida; así como los aspectos ambientales como redes de apoyo y servicios sociales, entre otros (Ver Figura 1). La calidad de vida entendida de esta forma, no es equivalente al estado de salud, el estilo de vida, la

satisfacción con la vida, el estado mental o el bienestar, sino que más bien es un concepto multidimensional que incluye la percepción del individuo sobre estos y otros aspectos.

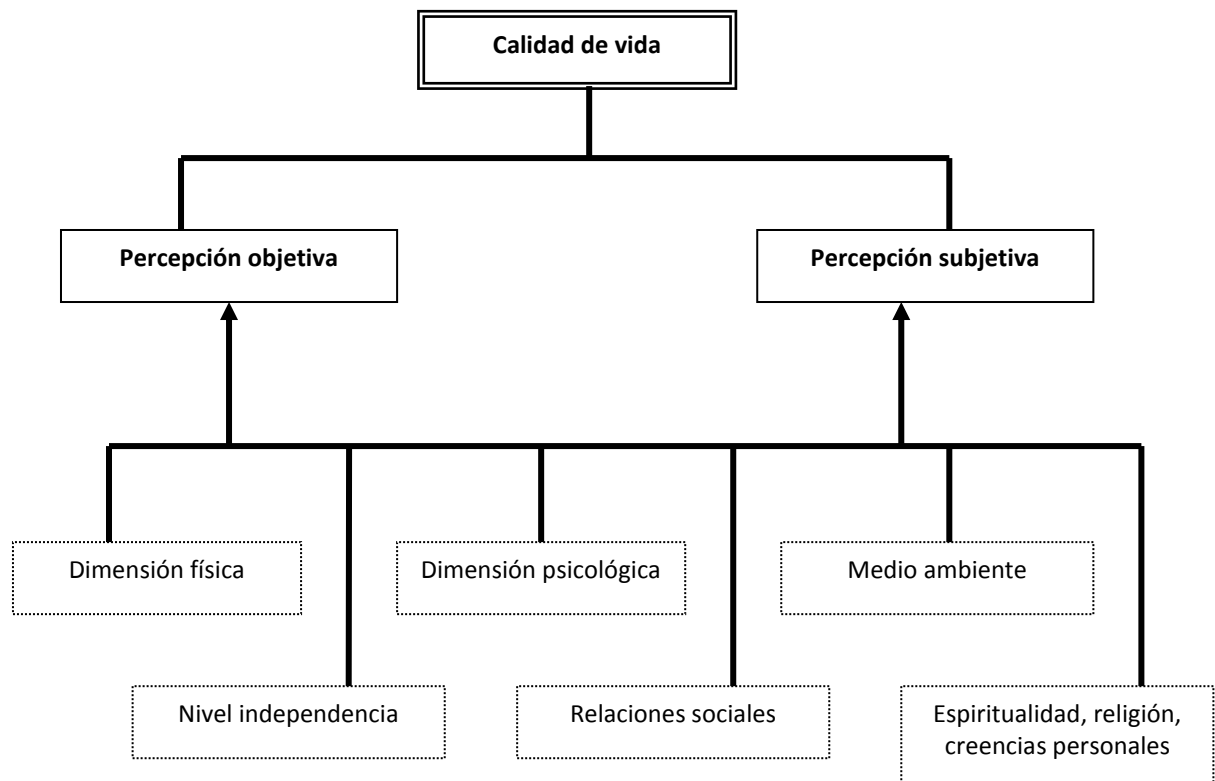


Figura 1. Modelo conceptual de calidad de vida (WHO, 1994)

En el campo de la Oncología Médica se han desarrollado la mayor parte de las definiciones de calidad de vida asociada a la salud y que comparten determinadas características (Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001). En este sentido, la OMS (1986) declaró que cualquier definición de calidad de vida debía incluir por lo menos alguno de los siguientes aspectos:

- Las capacidades cognitivas, conductuales y del bienestar emocional de los pacientes.
- La valoración subjetiva de bienestar y la satisfacción vital.
- Las condiciones sociomateriales objetivas de la existencia y la percepción subjetiva de las mismas.

- La satisfacción derivada de las condiciones psicológicas y materiales, reales y concretas de las personas.
- La valoración subjetiva del nivel de salud personal y su capacidad para comportarse de forma satisfactoria.
- La valoración de la utilidad de la vida y la satisfacción de las necesidades básicas del ser humano.

Sin embargo, los problemas en la conceptualización y operatividad de la calidad de vida han conllevado que existan múltiples definiciones, tantas como autores o grupos de investigación. Como puede observarse en la Tabla 21, se produjo un boom en los años 90 y en la primera década del 2000 en cuanto a la definición de este constructo, que actualmente se ha redirigido al estudio específico de la calidad de vida respecto al tipo de enfermedad y a la localización de la lesión, en el caso de la Oncología.

Una de las descripciones más citadas fue la aportada por Font (1988), que suponía la calidad de vida como “la valoración subjetiva que el paciente hace de los diferentes aspectos de su vida, en relación con su estado de salud”. Las dimensiones que Font incluyó dentro de la calidad de vida fueron el funcionamiento físico, psicológico, social, los síntomas de la enfermedad, así como los efectos secundarios de los tratamientos.

Por su parte, Cella (1998) señaló que la calidad de vida hace referencia a la valoración que el individuo hace de su grado de satisfacción en diferentes áreas y en su bienestar global. Este autor indicó que debían incluirse:

- Valoraciones acerca de la capacidad del individuo para mantener razonablemente las funciones físicas, psicológicas e intelectuales.
- Valoración del grado en que mantienen sus habilidades para participar en actividades sociales dentro de su familia, grupo de amigos y en su trabajo, comparándolas con lo que ellos perciben como posible o ideal y con su experiencia previa.

Tabla 21. Definiciones de la calidad de vida relacionada con la salud

Autores	Definición
Font (1988)	Valoración subjetiva que el paciente hace de los diferentes aspectos de su vida, en relación con su estado
Osoba (1991)	La calidad de vida está relacionada tanto con el sentido de satisfacción como con el bienestar de un individuo sobre su vida y con el grado en que las esperanzas, deseos y ambiciones de una persona se consiguen con la experiencia.
García-Riaño & Ibañez (1992)	Valoración que una persona hace en un momento dado, de su vida completa considerada como un todo, con referencia no solamente al momento actual, sino también a un pasado más o menos próximo y a un futuro más o menos distante
Gotay, Korn, McCabe, Moore & Cheson (1992)	Estado de bienestar con dos componentes: a) habilidad para realizar actividades de la vida diaria, que refleja el bienestar físico, psicológico y social; b) satisfacción del paciente con los niveles de funcionamiento y control de los síntomas de la enfermedad y el tratamiento.
Patrick & Erickson (1993)	Valor otorgado a la duración de la vida y su modificación por impedimentos, estado funcional, percepción y oportunidades sociales que son influenciadas por la enfermedad, daño, tratamiento o las políticas
OMS (WHO, 1994)	Percepción personal de un individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones
Bowling (1995)	Efectos físicos, mentales y sociales de la enfermedad en la vida diaria y el impacto de estos efectos en los niveles de bienestar subjetivo, satisfacción y autoestima
DeBoer & van Dam (1995)	Calidad de vida asociada a la salud no sólo debe considerar el efecto de los tratamientos en las diferentes áreas de funcionamiento de una persona. Para estos autores también debe incluirse (o considerarse) el impacto de la enfermedad en los diferentes niveles de una persona
Testa & Simonson (1996)	Percepción sobre su funcionamiento en el ámbito emocional, cognitivo, social y físico, que parece estar influenciado de forma importante por las creencias personales y las vivencias
Cella (1998)	Valoración que el individuo hace de su grado de satisfacción y de su bienestar global, así como de la capacidad para mantener el funcionamiento en diferentes áreas de su vida
Badia & García (2000)	Percepción de la salud experimentada y declarada por el propio paciente, que se centra de forma particular en las dimensiones física, mental y social, así como, en la percepción general de la salud
Etcheld, van Elderen & van der Kamp (2003)	Resultado cognitivo y afectivo del afrontamiento a estresores y disturbios percibidos contra los objetivos de la vida, tales como la enfermedad específica y elementos generales; experiencia satisfacción con la vida y afectos positivos y la ausencia de efectos negativos
Arrarás, Martínez, Manterola & Laínez (2004)	Concepto multidimensional, basado en la percepción subjetiva del paciente, que abarca aspectos relacionados con su funcionamiento físico, psicológico, social y de otros aspectos

La definición operativa propuesta por Osoba (1991) aportó dos características diferenciales del concepto de calidad de vida, la primera fue la inclusión de aspectos positivos del bienestar y negativos de la enfermedad; mientras que la segunda particularidad se refería a la consideración del grado de las esperanzas, los deseos y las ambiciones que una persona consiga con la experiencia. Además, este autor entendía que la calidad de vida incluía la satisfacción y el grado de bienestar que un individuo tiene sobre su funcionamiento físico, psicológico y social.

Una de las definiciones más completas es la aportada por Arrarás et al. (2004) que consideraron la calidad de vida como un concepto multidimensional constituido por:

- Funcionamiento físico (estado funcional, morbilidad, actividad física), con la enfermedad y síntomas derivados del tratamiento (síntomas específicos de la enfermedad, náuseas y vómitos).
- Funcionamiento psicológico (ansiedad, depresión, etc.).
- Funcionamiento social (alteraciones de la actividad social).
- Otros aspectos relacionados con su estado espiritual o existencial, funcionamiento sexual, imagen corporal y satisfacción con los cuidados sanitarios recibidos.

Para estos autores, esta valoración considera el modo en que puede verse afectada la salud por la enfermedad y los tratamientos asociados, comparándolo con sus deseos. Asimismo, esta valoración es temporal e incluye el grado de bienestar y satisfacción del sujeto.

3.1. Características de la calidad de vida

Como se ha indicado previamente, actualmente existe un consenso respecto a las características que debe poseer el término calidad de vida (Toledo, Barreto & Ferrero, 1993; Feld, 1995; WHOQOL, 1995; Testa & Simonson, 1996; Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001): a) multidimensionalidad; b) subjetividad de la evaluación; c) temporalidad, y d) localización de la lesión.

a) Multidimensionalidad

Diversos autores han señalado que el concepto de calidad de vida va ligado necesariamente a su naturaleza multidimensional (Munthny, Koch & Stump, 1990; Cella, 1994; Osoba 1994). Existe una variedad de opiniones sobre el número de dimensiones que deben ser incluidas, oscilando desde tres (social, física y emocional), hasta diez (aspectos físicos, habilidad funcional, familia, emocional, espiritualidad, satisfacción con el tratamiento, orientación en el futuro, funcionamiento social, sexual y ocupacional) (Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001). Sin embargo en Oncología existe un acuerdo al entender que la calidad de vida debe comprender necesariamente cuatro elementos (Aaronson 1989, 1991; Toledo, Barreto & Ferrero, 1993; Cella, 1994; Rodríguez-Marín & Neipp, 2008):

- **Dimensión física.** Se refiere a los síntomas relativos a la enfermedad y a los tratamientos aplicados. Estos son muy variados en función de la patología y en el caso del cáncer incluyen principalmente dolor, fatiga, estreñimiento, náuseas y vómitos o cualquier otra sensación adversa como resultado de la enfermedad y los tratamientos.
- **Dimensión social.** Se informa como la presencia de dificultades en el rendimiento de las actividades sociales, algo bastante frecuente en los enfermos crónicos, como resultado de diferentes factores. En este sentido, se centra en la calidad de las relaciones y de la comunicación con los miembros de la familia, amigos y otras personas del entorno del paciente, incluido el *staff* asistencial (Cella, Chang, Lai & Webster, 2002).
- **Dimensión funcional.** Se define como la capacidad para realizar una gama de actividades que son normales para la mayoría de las personas, así como, la ejecución de las responsabilidades anteriores. Las tres áreas que se incluyen generalmente son el autocuidado, la movilidad y las actividades físicas.
- **Dimensión psicológica.** Se refiere al estado mental general, considerándose que la enfermedad crónica puede producir un impacto en los tres niveles de esta dimensión: cognitiva, emocional y comportamental. El diagnóstico de una enfermedad crónica como

es el cáncer, puede provocar reacciones emocionales negativas, tales como estado de shock, incredulidad, desesperanza, tristeza o ansiedad; así como dificultad en la concentración y presencia de pensamientos intrusivos (Valentine, Passik & Messie, 2002). Así, estas reacciones pueden aparecer a lo largo de todo el proceso oncológico, e incluso durante años después de haber concluido los tratamientos. Por ello, las repercusiones psicológicas desempeñan un papel esencial tanto en la adaptación a la enfermedad como en la capacidad de recuperación.

Por otra parte, Nayfield et al. (1992) creían que además de estas dimensiones, la calidad de vida puede incluir áreas adicionales como por ejemplo aspectos espirituales o existenciales, así como el funcionamiento sexual, imagen corporal y satisfacción con los cuidados (Tabla 22).

En último lugar, algunos autores intentaron determinar las dimensiones principales del concepto de calidad de vida, a través de la realización de análisis factoriales (Ringdal & Ringdal, 1993). Estos investigadores informaron de dos factores principales, por una parte el físico que correlaciona con funcionamiento personal y síntomas físicos y, por otra parte el psicológico que correlaciona con rendimiento cognitivo, emocional y social.

Tabla 22. Áreas de calidad de vida recogidas por diferentes autores

Dominios	Componentes
Físico	Alimentación, sueño, fatiga, secuelas tratamiento y enfermedad
Psicológica	Estado de ánimo (depresión, ansiedad) imagen corporal, sentimiento de seguridad, comunicación, funcionamiento cognitivo
Social	Relaciones sociales, soporte social y familiar, impacto de los roles, privacidad
Funcional	Capacidad de autocuidado, movilidad, actividades físicas y de ocio
Otras áreas	Funcionamiento sexual, satisfacción de los cuidados, área financiera, valoración global calidad de vida

Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Bronchud (2001)

b) Subjetividad

El carácter subjetivo de la calidad de vida es una de las características más significativas de este constructo y posee dos implicaciones.

En primer lugar, esta característica hace referencia a la naturaleza idiosincrática del propio concepto, que supone que la valoración de la calidad de vida la debe realizar el propio paciente de acuerdo a su sistema de valores y sus expectativas. En este sentido, Fernández-López, Hernández & Cueto (1993) señalaron que los indicadores objetivos, aportados por los profesionales, parecían insuficientes y poco fiables para la comprensión adecuada de la experiencia de la enfermedad y la valoración del bienestar en las diferentes dimensiones. Diversos autores han referido este hecho y han señalado la falta de acuerdo entre las consideraciones de los profesionales y de los pacientes sobre su calidad de vida, el impacto de la enfermedad y de los tratamientos en la misma (Presant, 1984; Slevin, Plant, Lynch, Drinkwater & Gregory, 1988; Aaronson, 1989; Barreto & Bayés, 1990; Schipper, Clinch & Powell, 1990; Osoba, 1992; Cella, 1995^a). Por todo ello, Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud (2001) consideraron que es el propio paciente quien debe valorar su calidad de vida, ya que la estimación de terceras personas influenciadas por su propia escala de valores, puede proporcionar un estado nada objetivo y por tanto equivocado.

En segundo lugar, esta característica hace referencia a quien debe realizar la evaluación de la calidad de vida. De esta forma, la información aportada por el paciente sobre su estado de salud y su bienestar puede ser registrada mediante instrumentos psicométricos diseñados para este fin, completados por el propio paciente o aplicados por profesionales con amplios conocimientos y competencias en el estudio de la calidad de vida (Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001).

c) Temporalidad

En la literatura se pone de manifiesto el carácter temporal de la calidad de vida y de la sensación de bienestar, aspecto que se deberá considerar en la evaluación clínica de la misma y en la planificación de investigaciones. A pesar de que no haya una estandarización de los momentos de medida, en el campo de la Oncología se recomienda recoger información sobre este constructo en las fases más relevantes de la enfermedad: diagnóstico, hospitalización y cirugía, tratamientos oncológicos adyuvantes: radioterapia y quimioterapia, finalización de dichos tratamientos, seguimientos y, si lo hubiera, recidiva o progresión de la enfermedad.

Por otra parte, los diferentes autores de los cuestionarios de evaluación de la calidad de vida hacen referencia a registra la información relativa a la última semana, de acuerdo a la variabilidad de la respuesta en este periodo de tiempo (Aaronson et al., 1993; Cella et al., 1993).

d) Especificidad de la enfermedad

Los defensores de la definición de la Organización Mundial de la Salud se apoyan en la modularidad del constructo para realizar una valoración óptima de la calidad de vida. Así, un importante número de investigadores consideran la calidad de vida desde un paradigma modular, es decir, en la evaluación de este constructo debe considerarse el impacto de una enfermedad específica, ya que cada patología tendrá unos síntomas y unas consecuencias determinadas sobre las áreas que componen la vida de la persona. Pero este hecho, no se limita únicamente a la propia enfermedad, sino que también deben considerarse los efectos específicos que los tratamientos van a tener en las dimensiones de la calidad de vida (Sanz, Olivares, Saldaña & Roa, 2006). Así, la especificidad de la calidad de vida va a implicar que se conozcan los ámbitos más relevantes o significativos para el mayor número de pacientes con una determinada patología.

Esta postura es contraria a la propuesta por otros autores que estiman que la enfermedad en sí misma genera un cambio inespecífico en la calidad de vida. De esta forma, estos autores

indican que puede compararse el funcionamiento y el bienestar en las diferentes dimensiones entre diversos tipos de enfermedad neoplásica y con otras patologías que no sean oncológicas.

4. Aplicaciones de la calidad de vida en Oncología

La Oncología es una de las disciplinas que más emplea el concepto de calidad de vida cuya función principal es la de ayudar a ofrecer una intervención integral más adecuada y, de forma más específica las aplicaciones de esta medida abarcan desde la práctica clínica y la investigación hasta la toma de decisiones en política sanitaria, tal y como se recoge en la Tabla 23 (Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001). Aunque en este apartado se estructuren de forma separada, el ámbito clínico y el relativo a la investigación comparten muchos objetivos en el estudio de la calidad de vida de pacientes con cáncer.

En el ámbito clínico, la información relativa a este constructo desde los primeros momentos de la enfermedad, permite conocer el impacto de la misma en las diferentes áreas del paciente y su satisfacción con el funcionamiento de dichas áreas. La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) refirió que la consideración clínica de la calidad de vida es un aspecto fundamental en Oncología, enumerando las siguientes aplicaciones (Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001):

1. Evaluar el funcionamiento de la persona en las diferentes dimensiones de su vida, haciéndolo desde la perspectiva del paciente. Es necesario recordar la inexistencia de una relación lineal entre la gravedad de un proceso oncológico y la valoración de enfermedad del paciente, ya que ésta depende de factores médicos objetivos y de factores subjetivos.
2. Ayudar en la práctica clínica a realizar una evaluación más exhaustiva de aquellas áreas que habitualmente o no se consideran o no se hace de forma adecuada. Así, se puede obtener mayor información sobre el impacto psicológico del diagnóstico, las expectativas

del paciente, la evolución de la enfermedad, así como conocer la percepción de los pacientes sobre los efectos secundarios de los tratamientos.

3. Junto con otros criterios (control de síntomas, índice de mortalidad y expectativa de vida), la consideración de la calidad de vida permite evaluar los resultados de los tratamientos aplicados, en términos de eficacia y efectos secundarios a corto y largo plazo. Además, la valoración de estos efectos por parte del paciente permite identificar sus preferencias, de tal forma que puede utilizarse para mejorar la intervención realizada.
4. Facilitar la toma de decisiones del tratamiento más adecuado para cada paciente. Esta aplicación está muy relacionada con la anterior y es considerada una de las funciones más relevantes de esta medida (Till, 1989; Osoba, 1991; Bampoe, Ritvo & Bernstein, 1998; Cella, 2003; Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001). La información relativa a la calidad de vida ayuda a tomar decisiones clínicas en un doble sentido: a) elección de tratamientos oncológicos individualizados, y b) modificación o retirada de una estrategia terapéutica, si existe afectación de la calidad de vida del paciente.

En relación al tercer y cuarto punto, los análisis de coste-beneficio de los tratamientos en Oncología han evolucionado, utilizándose en la actualidad los de coste-utilidad para medir el impacto que un determinado tratamiento tiene en el estado físico, emocional, cognitivo o social desde la perspectiva del paciente (Fernández, 1990; Cella, 2003) a través de parámetros estrechamente relacionados con estas funciones. De esta forma, se puede realizar una evaluación que englobe medidas de efectividad (mortalidad) y de calidad, mediante la determinación de los años adicionales de vida con una determinada calidad respecto de los años de vida que le resten (Sacristán, Soto, Reviriego & Galende, 1994).

5. Conceder información sobre el pronóstico y/o la evolución de la enfermedad, en función de las medidas de la calidad de vida de los momentos iniciales del proceso oncológico. En este sentido, Cella (1992) reivindicó el papel de la calidad de vida como predictor en la supervivencia de los pacientes con cáncer, de tal forma que bajas puntuaciones iniciales en este constructo pueden estar relacionadas con una evolución negativa de la enfermedad.
6. La utilización del término calidad de vida supone un concepto comprensible y común a los diferentes profesionales implicados en el abordaje de los pacientes oncológicos, que permite si se utilizan instrumentos sensibles, reconocer los cambios producidos en las diferentes áreas de los mismos (Osoba, 1991).
7. Por último, la información relativa a la calidad de vida orienta sobre las necesidades de rehabilitación y de otras terapias de soporte, con el objetivo de facilitar la adaptación a la enfermedad y promover el mayor bienestar posible (Schwartzman, 2003)

En el ámbito de la investigación, la medida de la calidad de vida se ha centrado principalmente en ensayos clínicos (fase III), siendo en algunos países (como en Canadá) obligatoria su medición para poder desarrollar dichos trabajos. Feld (1995) expuso las diferentes razones por las cuales debe incluirse la calidad de vida en la investigación sobre la eficacia de los tratamientos:

1. Permite identificar la toxicidad asociada a una determinada técnica terapéutica en las diferentes áreas de la vida de la persona y su duración.
2. Aporta conocimiento del estado de salud de los pacientes a pesar de la estabilización o desaparición de la enfermedad.
3. La calidad de vida puede mejorar con un determinado tratamiento a pesar de que no se produzcan variaciones en la tasa de supervivencia o en otras variables médicas.

4. Una mejoría en la calidad de vida producida por algún tratamiento, puede facilitar su aprobación por los comités que regulan la incorporación de nuevas terapias.
5. La calidad de vida puede ser un factor pronóstico independiente para la respuesta y la supervivencia de los pacientes oncológicos estudiados, tal y como ya se indicó.

Otros ámbitos donde la medición de la calidad de vida se ha mostrado un aspecto fundamental en Oncología, son las políticas sanitarias y las estrategias integrales de actuación. Este constructo debe estar presente en la toma de decisiones, en las que se deciden aspectos como la distribución de fondos o personal a las diferentes áreas del campo sanitario. Por ello, la calidad de vida deberá ser una variable a tener en cuenta al planificar y evaluar las inversiones y sus resultados (Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud, 2001).

Tabla 23. Aplicaciones de la medida de calidad de vida en Oncología

Nivel clínico	<ul style="list-style-type: none"> - Conocer funcionamiento del paciente en las diferentes áreas de calidad de vida - Ayudar a decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente - Mejorar la intervención que se realiza con cada paciente - Predecir la evolución de la enfermedad a partir de las puntuaciones iniciales en calidad de vida - Realizar una detección precoz de los problemas en diferentes dimensiones - Ayudar a valorar en la práctica clínica las áreas en las que no se profundiza, durante la entrevista - Orientar intervenciones de los diferentes profesionales
Ámbito investigación (Ensayos clínicos)	- Variables importante en el estudio del funcionamiento de los pacientes en ensayos fase III
En las estrategias actuación	- Ayudar a diseñar estrategias que mejoren la calidad de vida
En política sanitaria	- Variable a considerar al planificar y evaluar las inversiones realizadas y sus resultados

Tabla tomada de Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud (2001)

5. Instrumentos de medida de la calidad de vida en Oncología

Los primeros trabajos orientados a valorar la calidad de vida de los enfermos proceden de la investigación realizada por Karnofsky, en la década de los 50, sobre la repercusión que los tratamientos oncológicos tenían en el modo de vivir de los enfermos. Sin embargo, la percepción del paciente como un aspecto imprescindible en la evaluación de los resultados de salud, puso de manifiesto la incapacidad de las valoraciones objetivas funcionales como medidas de calidad de vida y produjo el desarrollo de un importante número de instrumentos de medida de este concepto.

Estas herramientas surgieron para medir y cuantificar de forma empírica un concepto cualitativo y subjetivo, aportando una adecuada fiabilidad, validez y evidencia científica en el ámbito de la investigación y en el proceso de toma de decisiones en salud (Bayés, 1994; Testa & Simonson, 1996). Los instrumentos de medida se pueden clasificar de acuerdo al enfoque aplicado en su creación y desarrollo (Ganz, 1994):

- **Enfoque psicométrico**, basado en la capacidad de los individuos para discernir estímulos de diferente intensidad. La teoría clásica de las pruebas (*Classical Test Theory*) es el modelo predominante en este enfoque y asume que un concepto unidimensional latente no observable, puede ser valorado por medio de observaciones concretas (ítems o preguntas). De esta forma, cada ítem proporciona una estimación de la característica latente y cuantos más ítems, más precisa será dicha apreciación (Alonso, 2000).
- **Enfoque de medidas de utilidad** o peso de los componentes de la calidad de vida. Este constructo se mide de modo holístico con un simple número que representa el valor en un continuo, generalmente de 0 (muerte o peor funcionamiento posible) a 1 (funcionamiento óptimo). Estas últimas medidas permiten hacer cálculos sobre la efectividad del tratamiento, que se emplean para la realización de análisis en ciencias económicas, aunque tienen por inconveniente la escasa información sobre la situación clínica de los pacientes en el ámbito de la práctica diaria y de la investigación.

En Oncología la mayor parte de las herramientas para la medición de la calidad de vida corresponden al primer enfoque porque aportan información más descriptiva y extensa sobre la calidad de vida del paciente. Estos instrumentos de medida deben ofrecer diferentes posibilidades de valoración, no sólo una puntuación dicotómica sino que también satisfagan los requisitos metodológicos que deben incluir las medidas de salud, impuestos por el comité científico asesor del Medical Outcomes Trust (2002) (Tabla 24).

Tabla 24. Criterios psicométricos de los instrumentos de medida de calidad de vida en salud (Scientific Advisory Committee, 2002)

I. Método conceptual de medida
II. Fiabilidad
- Consistencia interna
- Reproducibilidad
III. Validez
- Criterio
- Contenido
- Constructo
IV. Sensibilidad a los cambios
V. Interpretabilidad
VI. Carga (respuesta y de administración)
VII: Formatos alternativos
VIII. Adaptaciones culturales y de lenguaje

Dentro del enfoque psicométrico, Aaronson (1989) diferenció tres tipos de instrumentos:

a) *entrevistas*, que suponen la forma más flexible de obtener información y tienen la ventaja de ser aplicadas a pacientes que de otra manera no podrían contestar un cuestionario, por ejemplo con dificultades visuales o no saber leer ni escribir; b) *diario*, que completan los pacientes y que son útiles si el interés está centrado en realizar una valoración frecuente. Este formato tiene algunos inconvenientes como por ejemplo que su elevada frecuencia de administración conlleva que deban incluirse un nivel bajo de ítems, o la pérdida de datos y abandono debido al coste que

supone tener que cumplimentarlo a diario, y c) *cuestionarios auto-administrados*, son la forma más rápida, práctica, eficiente y económica de conseguir la información requerida y que además, pueden ser administrados frecuentemente en el mismo estudio. En relación a estos últimos, existe una variedad importante de cuestionarios con diferentes niveles de especificidad: los que son comunes a varias enfermedades, los propios del cáncer en general o los más específicos de un tipo de tumor o tratamiento. Arrarás, Valerdi & Hernández-Bronchud (2001) propusieron una clasificación de las pruebas de autoinforme que existen en este ámbito, que se recogen a modo de resumen en las Tablas 25-26 ya que no se pretende ser exhaustiva en la descripción de las mismas.

- Escalas de una sola pregunta, que pretenden aportar información sobre la situación del paciente en un área o nivel global.
- Instrumentos unidimensionales que sólo valoran un área de la calidad de vida de los pacientes y por lo tanto no permiten obtener una visión global de la situación del paciente (Tabla 25).
- Instrumentos comunes a diferentes enfermedades que valoran varias dimensiones de la calidad de vida. Estos permiten comparar grupos de pacientes con diferentes enfermedades, pero no aportan información detallada de cada patología (Tabla 26).
- Escalas generales de calidad de vida en cáncer, son instrumentos comunes a los diferentes tumores y posibilitan la comparación entre los diferentes tipos de localizaciones tumorales (Tabla 27). En estos instrumentos, junto con aquellos incluidos en las dos siguientes categorías, el contenido se adecua a los problemas y son sensibles a los cambios clínicamente significativos, pero difícilmente pueden aplicarse a la población general sin poder obtenerse valores de referencia (Badia & García, 2000).
- Instrumentos específicos de una localización tumoral, permiten evaluar más en detalle cada enfermedad, pero dificultan la comparación entre los diferentes tipos de tumor. De forma

aislada este tipo de instrumentos se han creado principalmente para pacientes con cáncer de mama o de pulmón, entre otros.

Tabla 25. Instrumentos que valoran un área de la calidad de vida

Instrumentos	Características
Escalas de funcionamiento físico	
Eastern Cooperative Oncology Group (Sorensen, Klee, Palshof & Hansen (1993) ECOG	Un observador valora el estado de los síntomas y el nivel de funcionamiento de una persona de acuerdo al estatus ambulatorio y a las necesidades de cuidados La escala se puntúa de 0 (paciente asintomático) a 5 (fallecimiento)
Karnofsky Performance Status (Karnofsky et al., 1948) KPS	Un observador valora el estado de actividad funcional en un rango de 100 (vida normal) a 0 (muerte), según los criterios de: - Funcionamiento en el trabajo y casa - Severidad de los síntomas - Necesidad de cuidados personales-médicos
Escalas de funcionamiento emocional	
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (Zigmond & Snaith (1983) HADS	Cuestionario que evalúa diferentes aspectos de ansiedad y depresión. Está diseñado para valorar el malestar emocional en pacientes con enfermedades físicas Mayor puntuación en la prueba indica síntomas clínicos psicopatológicos
Profile of Mood State (McNair, Lorr & Dopleman, 1981) POMS	Prueba diseñada para valorar el estado de ánimo de los pacientes con cáncer, que incluye 6 subescalas: - Depresión, fatiga, vigor, ansiedad, confusión y enfado - Puntuación global
Escalas de rendimiento funcional	
Índice de actividades de la vida diaria de Katz (Katz et al. 1963)	Un observador valora el nivel de independencia del paciente en: - Autocuidado - Movilidad independiente - Ajuste social Además, recoge síntomas físicos que pueden estar relacionados con la enfermedad.
Índice de Barthel (Mahoney & Barthel, 1965)	Un observador externo, generalmente un familiar) valora la realización de 10 actividades de la vida diaria. La puntuación oscila entre 0 y 100. La dependencia es leve con 91-99 puntos, moderada con 61 a 90, grave con 21 a 60 y total si resulta menor de 20
Otras escalas	
Lista de autoevaluación de síntomas: self-rating symptom checklist (Osoba, 1993)	Cuestionario diseñado para pacientes con cáncer, que incluye los síntomas de mayor frecuencia en los grupos oncológicos. Sistema de listas con las que el paciente se autoevalúa

Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Hernández Bronchud (2001)

Tabla 26. Instrumentos comunes a otras enfermedades

Instrumentos	Características
General Health Questionnaire (Goldberg & Hillier, 1979) GHQ	<p>Instrumento de <i>screening</i> de problemas psiquiátricos, no psicóticos en diferentes poblaciones. Consta de 60 ítems que cubren las áreas de depresión, ansiedad, conducta observable e hipocondría</p> <p>Es uno de los cuestionarios más utilizados en especialidades diferentes a salud mental</p>
Sicknees impact profile (Bergner, Bobitt, Carter & Gilson (1981) SIP	<p>Valoración del impacto de la enfermedad a nivel conductual y de funcionamiento en la vida diaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción física - Disfunción psicosocial - Disfunción global <p>Consta de 136 ítems que evalúa la limitación en 12 áreas. La puntuación obtenida en cada una de estas, se expresa como un porcentaje de máxima disfunción</p>
Short Form 36 Health Survey Questionnaire (McHorney, Ware & Raczek, 1993) MOS SF-36	<p>Instrumento diseñado para medir de forma breve la calidad de vida relacionada con la salud a lo largo de diferentes enfermedades</p> <p>Consta de ocho escalas multi-ítems que evalúan conceptos genéricos sobre salud física y estado emocional (aspectos positivos y negativos)</p> <p>Se obtiene una puntuación que oscila entre 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud)</p>
Nottingham Health Profile (Hunt & McEwen, 1980) NHP	<p>Valora el estrés físico, psicológico y social ante condiciones problemáticas para la salud presentes y potenciales.</p> <p>Consta de dos partes: 38 ítems que cubren la salud percibida o subjetiva en seis áreas; una segunda parte que explora el impacto de los problemas de salud en siete áreas de la vida diaria</p> <p>No se considera una medida exhaustiva de la calidad de vida</p>

Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Hernández Bronchud (2001)

Tabla 27. Instrumentos generales de cáncer

Instrumentos	Características
Functional living index cancer (Schipper, Clinch, McMurray & Levitt, 1984) FLIC	<p>Cuestionario de 22 ítems sobre la calidad de vida de pacientes con cáncer por un periodo de tiempo de 7 días. Las áreas que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bienestar físico y habilidad - Estado emocional - Sociabilidad - Situación familiar - Nauseas <p>No incluye áreas específicas de síntomas</p>
Rotterdam symptom checklist (De Haes, Van Ostrom & Welvaart, 1986) RSCL	<p>Instrumento de medida que recoge síntomas referidos por pacientes con cáncer, que recoge información de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bienestar físico - Bienestar psicológico - Bienestar social - Aspectos específicos de un tratamiento o enfermedad <p>Es importante en el área de la Psicología ya que recoge información específica de ansiedad y depresión</p>
Escala de Spitzer (Spitzer et al., 1981)	<p>Es una de las primeras escalas de calidad de vida en cáncer, que mediante 5 ítems valora aspectos específicos en la última semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actividad física - Vida diaria - Salud - Apoyo - Expectativa
Cancer Rehabilitation Evaluation System (Schang, Heinrich, Aadland & Ganz, 1990) CARES	<p>Cuestionario de calidad de vida en pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, en especial en áreas de funcionamiento psicosocial y necesidades de rehabilitación.</p> <p>Las áreas específicas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Física - Psicosocial - Relación con el médico - Relación marital - Relación sexual <p>Versión abreviada CARES-SF</p>

Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Hernández Bronchud (2001)

- Cuestionarios que combinan una valoración de la calidad de vida con las dimensiones comunes a los diferentes tipos de cáncer con las características más

específicas de cada tipo de tumor o tratamiento. Estos permiten realizar evaluaciones más detalladas y comparaciones entre diferentes estudios y poblaciones. Los dos instrumentos de medida más aplicados en el campo de la investigación y de la práctica clínica son el Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ-C30; Aaronson et al., 1993) del Grupo de Calidad de vida de EORTC y el Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G; Cella et al., 1993).

Ambos cuestionarios están basados en la idea de crear un instrumento general, compuesto por subescalas al que se le añaden módulos que lo complementan para cada una de las localizaciones específicas (Cella, 1995). A pesar de que un estudio reciente (Chow et al., 2014) se ha subrayado a validez y fiabilidad de ambas pruebas para valorar la calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales. Estos dos cuestionarios no contemplan ni incluyen los mismos aspectos de la calidad de vida a pesar de que algunos elementos puedan solaparse, por lo que no se puede realizar una comparación entre las puntuaciones obtenidas en cada cuestionario

El EORTC QLQ-C30 está compuesto por cinco escalas funcionales: funcionamiento físico, rol, emocional, social y cognitivo, junto con tres escalas de síntomas y una escala global de calidad de vida/salud. Además, se ha desarrollado y validado módulos específicos para diferentes localizaciones tumorales y problemas o condiciones médicas de los pacientes con cáncer, como por ejemplo la escala específica para pacientes con tumores cerebrales (BN-20). Ésta incluye 20 ítems que evalúan alteraciones visuales, déficits motores y del lenguaje, diversos síntomas relativos a la enfermedad y a la toxicidad de los tratamientos y la incertidumbre con respecto al futuro (Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010).

Por su parte, el FACT-G consta de 28 ítems que se organizan en cuatro subescalas: situación de salud física general (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems); estado emocional (6 ítems) y capacidad de funcionamiento personal (7 ítems). Este instrumento también cuenta con módulos específicos y validados para pacientes con diferentes tipos de tumor, incluyendo los tumores cerebrales que consta de 20 ítems que valoran la percepción del paciente en su

rendimiento cognitivo, déficits motores, del lenguaje y memoria, alteraciones conductuales y cambios en la personalidad, diversos síntomas relativos a la enfermedad y a la toxicidad de los tratamientos y el impacto en la vida diaria de estas manifestaciones clínicas (Weitzner et al., 1995). Este cuestionario será desarrollado de forma más extensa en el apartado de instrumentos de evaluación de la parte experimental.

CAPÍTULO 7. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON GLIOMAS

1. Introducción

Dentro de la disciplina de la Oncología, el tratamiento de los gliomas continúa presentando limitaciones respecto a la curación completa de la enfermedad (Dinnes, Cave, Huang, Major & Milne, 2001) y por este motivo el mantenimiento y/o la mejora de la calidad de vida alcanza una especial relevancia (Efficace & Bottomley, 2002; McDonald, Kiebert, Prados, Yung & Olson, 2005; Cheng, Zang & Liu, 2009; Henriksson, Asklund & Poulsen, 2011; Dirven, Aaronson, Heimans & Taphoorn, 2014), incluyendo:

1. Reducción de la morbilidad.
2. Re-establecimiento o preservación de las funciones neurológicas de los pacientes.
3. Re-establecimiento o preservación la capacidad de realizar actividades de su vida diaria tanto tiempo como sea posible.

El estudio multidisciplinar de la calidad de vida en esta población comenzó en los años 90 y durante estas tres décadas los objetivos de las investigaciones se han ido modificando, de acuerdo a los resultados obtenidos y a las necesidades clínicas. En los primeros años, los científicos se centraron en describir el funcionamiento de las diferentes variables de la calidad de vida a largo de la enfermedad y, posteriormente intentaron establecer los síntomas más relevantes y de mayor peso, así como los factores asociados. En los últimos años, se están estableciendo las bases científicas para el desarrollo de un modelo clínico de la calidad de vida en pacientes con gliomas (Liu, Page, Solheim, Fox & Chang, 2009)^a.

La investigación de este constructo en estos enfermos tiene las mismas implicaciones que en el resto de pacientes con cáncer (resumidas en la Tabla 28). La mayor parte de estudios en esta área se ha desarrollado en el contexto de los ensayos clínicos para tratamientos oncológicos adyuvantes, bien sean estos de radioterapia o de quimioterapia, tal y como se refleja en la Tabla 29. En resto de investigaciones halladas han pretendido determinar cuáles eran las dimensiones afectadas en los diferentes momentos de la enfermedad, conocer los síntomas específicos que

más interfieren en la calidad de vida de estos pacientes, definir las diferencias en ésta de acuerdo a la histología de la lesión o su localización, establecer las necesidades en las diferentes dimensiones del individuo años después del diagnóstico y definir el papel de la calidad de vida en el pronóstico de esta población (Véase Tabla 30). Las Tablas 29-30 se hallan al final de este capítulo con el objetivo de facilitar la lectura del mismo.

Tabla 28. Evaluación de la calidad de vida en Neuro-oncología. Adaptación de Bampoe, Ritvo & Bernstein (1998)

Objetivo evaluación	Tipo de resultados obtenidos
- Evaluar la eficacia de las estrategias terapéuticas en ensayos clínicos prospectivos	- Datos relativos al tiempo de supervivencia y periodos libres de enfermedad.
- Selección de los participantes para ensayos clínicos	- Datos refieren principalmente a medidas físicas.
- Evaluar los resultados terapéuticos en relación a la toxicidad de los tratamientos	- Se utilizan instrumentos específicos para evaluar la toxicidad. - Datos podrían ayudar a determinar las estrategias terapéuticas.
- Evaluación multidimensional de los diferentes dominios de la calidad de vida	- Datos sobre afectación de área psicosocial y proponer intervenciones para aumento de la calidad de vida.

Para informar sobre la calidad de vida de los pacientes con gliomas, algunos autores la compararon con la relativa a otras poblaciones oncológicas (Taphoorn et al., 1994; Osoba et al., 2000^a; Klein et al., 2001), a personas con otras enfermedades neurológicas (Giovagnoli, 1999; Giovagnoli, Silvani, Colombo & Boiardi, 2005) o a individuos sanos. Los datos obtenidos indican que la calidad de vida de los pacientes con gliomas fue similar a aquellos con patologías neurológicas crónicas (Giovagnoli, 1999) y a personas con una enfermedad oncológica avanzada (Osoba et al., 2000)^a, manifestándose dos características diferenciales:

- a) Las variables emocionales predijeron la calidad de vida exclusivamente en pacientes con gliomas, cuando se compara con otras enfermedades neurológicas.
- b) Los pacientes con gliomas tuvieron una peor valoración de su rendimiento cognitivo respecto a enfermos oncológicos con diferentes localizaciones metastásicas.

Respecto al resto de poblaciones, los datos apuntan que los pacientes con gliomas presentaban una peor calidad de vida cuando se compara con sujetos sanos u otras patologías oncológicas, sobre todo cuando la valoración se realiza durante o de forma posterior a la aplicación de los tratamientos oncológicos (Cella et al., 1993; Klein et al., 2001; Brown et al., 2005).

En la práctica clínica, la evaluación multidimensional de la calidad de vida de pacientes con gliomas permite identificar alteraciones en diferentes niveles, como puede ser el emocional o el cognitivo, que no pueden ser detectadas mediante los exámenes clínicos y neurológicos habituales (Bampoe, Ritvo & Bernstein, 1998). En este sentido, se ha señalado que los individuos pueden ser independientes a nivel funcional y presentar determinados déficits sutiles, que únicamente son hallados si se utilizan medidas específicas de calidad de vida (Weitzner et al., 1995; Gregor et al., 1996; Weitzner, Meyers & Byrne, 1996; Dirven et al., 2014). Por otra parte, el estudio de calidad de vida en pacientes con gliomas de bajo grado ha facilitado la toma de decisión con respecto al momento y los criterios de aplicación de la radioterapia, con el objetivo de eludir los efectos neurotóxicos de la misma (Sanz, Olivares & Barcia, 2011)^b.

2. Dimensiones afectadas de la calidad de vida en pacientes con gliomas

La Tabla 31 resume los estudios publicados hasta la fecha que hallaron una baja satisfacción del bienestar en las diferentes dimensiones de la calidad de vida, diferenciándose entre gliomas de alto vs. bajo grado y el momento de la enfermedad en la que se evidenció dicha afectación. Los datos reflejados (Tabla 31) son congruentes a los aportados por Taphoorn, Sizoo & Bottomley (2010), manifestándose que desde los primeros momentos de la enfermedad, alguna de las dimensiones de la calidad de vida, principalmente la psicológica, o su valoración global pueden estar afectadas, bien por el propio tumor o por la cirugía. Otro dato común hallado en los

estudios y reflejado en la Tabla 31 es la presencia de un empeoramiento en todas las dimensiones de la calidad de vida cuando la patología progresa.

Como puede observarse en dicha tabla, la dimensión psicológica parece ser la más afectada independientemente del grado de malignidad del glioma o del momento de la enfermedad en que se realiza la valoración. De tal forma que tanto los pacientes con glioma de bajo grado como aquellos con alto grado presentan desde el primer momento de la enfermedad, incluso antes de la aplicación de los tratamientos oncológicos, una baja calidad de vida en la dimensión psicológica que se mantiene incluso meses después de la finalización de dichos tratamientos. Entre los problemas más comunes en esta dimensión se hallan (Weitzner & Meyers, 1997; Gilbert, Armstrong & Meyers, 2000; Heimans & Taphoorn, 2002; Hahn et al., 2003; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Liu et al., 2009^a; Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010):

- a) Disminución subjetiva del rendimiento cognitivo.
- b) Mayor frecuencia e intensidad de las reacciones emocionales negativas (ansiedad y depresión).
- c) Percepción de incertidumbre respecto a la evolución de la enfermedad.

En este sentido, Bosma et al. (2009) y Liu et al. (2009)^a indicaron que en pacientes con gliomas no se producía mejora clínica en esta dimensión hasta doce meses después del diagnóstico, a pesar de la recuperación en el resto de las áreas. Un dato relevante derivado de estos estudios es que no se produjo una mejoría en la calidad de vida global hasta que no se reestableció el bienestar emocional. Por el contrario, en estudios de carácter transversal se informó que un importante número de pacientes (alrededor del 45%) mantenían un malestar emocional elevado años después del diagnóstico de glioma (Reijneveld, Sitskoorn, Klein, Nuyen & Taphoorn, 2001; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Janda et al., 2007). Sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela ya que la naturaleza transversal del estudio no permite analizar la evolución de la calidad de vida en la dimensión psicológica. De esta forma, estas

investigaciones indican exclusivamente la presencia de problemas en esta área en los momentos de medida seleccionados frente a las poblaciones de referencia.

En la misma línea de trabajo, diferentes autores han observado correlaciones significativas entre la calidad de vida y algunas variables psicológicas (funciones cognitivas y/o síntomas clínicos de ansiedad y depresión), que no se repetían con otras medidas funcionales o con el bienestar físico para pacientes con gliomas (Véase Tabla 30), ni en otras poblaciones examinadas (pacientes con enfermedades neurológicas crónicas o individuos sanos). Giovagnoli et al. (2005) describieron en pacientes con gliomas de alto grado que presentaban progresión de la enfermedad, que la puntuación total del cuestionario de calidad de vida correlacionaba con las puntuaciones en pruebas cognitivas y en los cuestionarios de ansiedad y depresión. De igual forma, Janda et al. (2007) manifestaron que las puntuaciones de la escala ansiedad correlacionaban con la subescala de bienestar emocional y con calidad de vida global, mientras que las de depresión con subescala bienestar físico, funcional y con la escala global. Algunos autores señalaron que los síntomas depresivos son el factor predictor de una calidad de vida deficitaria en pacientes con gliomas desde los primeros momentos de la enfermedad (Pelletier, Verhoef, Khatri & Hagen, 2002; Mainio et al., 2006) sin que estos resultados se reprodujeran en enfermos con otras patologías neurológicas o en población general (Giovagnoli, 1999; Lovely, Miaskowski & Dodd, 1999).

Por tanto, los resultados expuestos indican que las variables psicológicas, tanto emocionales como cognitivas, parecen desempeñar un papel importante en la valoración de la calidad de vida de estos pacientes, incluso más decisivo que el resto de dimensiones que la conforman.

Tabla 31. Dimensiones afectadas de la calidad de vida en pacientes con gliomas

Dominio afectado	Referencia	Población
Dimensión psicológica: Depresión factor predictor baja calidad de vida (Giovagnoli, 1999; Mainio et al., 2006; Pangilinan, Kelly & Pangilinan, 2007; Pelletier et al., 2002)	Osoba et al., 2000 ^a ; Klein et al., 2001; Pelletier et al., 2002; Taphoorn et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström 2006; Mainio et al., 2006; Janda et al., 2007; Taphoorn et al., 2007; Liu et al., 2009 ^b ; Brudukkar et al., 2009	Gliomas antes y hasta 12 meses de la cirugía
		Gliomas (bajo y alto grado) antes aplicación tratamiento oncológico adyuvante
		Gliomas (bajo y alto grado) meses y años después diagnóstico
		Glioma alto grado progresión enfermedad
		Gliomas (bajo y alto grado) antes aplicación tratamiento oncológico adyuvante
		Gliomas bajo grado años después diagnóstico
		Glioma alto grado progresión enfermedad
Dimensión funcional/rol	Osoba et al., 2000 ^a ; Klein et al., 2001; Osoba, Brada, Yung & Prados, 2001; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Janda et al., 2007; Taphoorn et al., 2007	Gliomas alto grado antes aplicación tratamiento oncológico adyuvante
		Gliomas (bajo y alto grado) años después diagnóstico
		Glioma alto grado progresión enfermedad
Dimensión físico	Osoba et al., 2000 ^a ; Klein et al., 2001; Taphoorn et al., 2005; Janda et al., 2007	Gliomas alto grado antes aplicación tratamiento oncológico adyuvante
		Gliomas (bajo y alto grado) años después diagnóstico
		Glioma alto grado progresión enfermedad
Dimensión social	Osoba et al., 2000 ^a ; Klein et al., 2001; Osoba et al., 2001; Taphoorn et al., 2007	Gliomas alto grado antes aplicación tratamiento oncológico adyuvante
		Glioma alto grado progresión enfermedad
Dimensión específica: Disminución cognitiva subjetiva Fallos comunicación Problemas motores Alteración sueño	Osoba et al., 2000 ^a ; Klein et al., 2001; Osoba et al., 2001; Taphoorn et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Taphoorn et al., 2007; Brudukkar et al., 2009	Gliomas (bajo y alto grado) antes aplicación tratamiento oncológico adyuvante
		Gliomas bajo grado años después diagnóstico
		Glioma alto grado progresión enfermedad
Percepción calidad vida global	Osoba et al., 2000 ^a ; Klein et al., 2001; Osoba et al., 2001; Taphoorn et al., 2005; Janda et al., 2007; Taphoorn et al., 2007; Brudukkar et al., 2009	Gliomas (bajo y alto grado) antes aplicación tratamiento oncológico adyuvante
		Gliomas (bajo y alto grado) años después diagnóstico
		Glioma alto grado progresión enfermedad

Respecto a la dimensión funcional, este rendimiento parece estar mermado de forma frecuente durante la aplicación de los tratamientos oncológicos en pacientes con gliomas de alto grado, e incluso después de los mismos independientemente del tipo de glioma, como aparece reflejado en la Tabla 31. En este sentido, Gustaffson, Edvardsson & Ahlström (2006) evidenciaron problemas en este área años después del diagnóstico, ya que menos de la mitad de los pacientes con gliomas de bajo grado desempeñaba su actividad funcional de forma similar a como lo hacían antes de la enfermedad. Además, estos mismos autores indicaron que más del 50% necesitaba ayuda para el funcionamiento adecuado en su vida diaria.

Sin embargo, Huang, Wartella & Kreutzer (2001) no evidenciaron relación entre la calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales y el rendimiento funcional. Estos datos pueden explicarse por las diferencias entre los conceptos de discapacidad e insuficiencia, propuestas por Grant, Slaterry, Gregor & Whittle (1994) y Heimans & Taphoorn (2002). Según estos autores, la discapacidad se refiere a las consecuencias directas de la enfermedad o de los tratamientos, que se valoran a través de un examen neurológico y de pruebas neuropsicológicas; mientras que la insuficiencia se define como las consecuencias de la discapacidad y cómo afectan en el funcionamiento de la persona (salir a la calle, subir las escaleras, vestirse, entre otras). Como se ha citado anteriormente, la calidad de vida en pacientes con gliomas parece estar más influenciada por los efectos directos de la enfermedad sobre las funciones cognitivas y neurológicas, así como por los síntomas de depresión (discapacidad), que por las consecuencias de los mismos en el funcionamiento personal (insuficiencia).

El resto de dimensiones de la calidad de vida parecen estar menos mermadas en estos enfermos, de acuerdo a los datos aportados en los estudios incluidos en la Tabla 31. Respecto a la dimensión física, parece estar influida por el grado de malignidad del glioma en los momentos iniciales de la enfermedad, ya que diferentes autores han observado una disminución del bienestar físico únicamente en pacientes con gliomas de alto grado (Klein et al., 2001; Taphoorn et al., 2005).

En relación a la dimensión social y/o familiar los datos muestran que es el dominio con menor alteración en la calidad de vida de esta población, incluso se ha observado una mayor satisfacción en esta área en pacientes con gliomas de bajo grado con respecto a los individuos sanos (Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Liu et al., 2009^a). Esto puede deberse a que los pacientes con gliomas aprecian un mayor apoyo por parte de su entorno familiar y social por el hecho de vivir una situación vital estresante (diagnóstico de un tumor cerebral) y por ello muestran una mayor satisfacción en esta dimensión, con respecto a la población general. Sin embargo, algunos autores han evidenciado un bajo bienestar en esta dimensión, tanto de forma previa a la aplicación del tratamiento adyuvante como en los momentos de progresión de la enfermedad (Véase Tabla 31), que se asocia con una menor participación en este ámbito o con la valoración de que su cuidado suponga un problema para las personas de su entorno.

En último lugar, la información sobre la dimensión específica de los pacientes con gliomas es posterior a la cirugía o la aplicación de los tratamientos oncológicos. Los datos existentes pusieron de manifiesto que estos pacientes informaban de una disminución subjetiva del rendimiento cognitivo y alteraciones en el lenguaje o a nivel motor. Como puede observarse en la Tabla 31, estos déficits subjetivos fueron referidos tanto por pacientes con gliomas de alto y bajo grado de malignidad, se mantuvieron años después del diagnóstico y se intensificaron con la recidiva o progresión de la enfermedad.

2.1. Variables más relevantes de la calidad de vida en pacientes con gliomas

En los últimos años se está otorgando una mayor relevancia a determinadas variables o síntomas de alguna de las dimensiones de la calidad de vida, con el objetivo de comprender su base científica, el sufrimiento de los pacientes con gliomas y facilitar la identificación de subgrupos de enfermos mediante perfiles clínicos. Así, el desarrollo de este marco teórico permite identificar una serie de síntomas propios de la enfermedad y de los tratamientos,

determinar su influencia en el nivel funcional, en el estado de salud y en la calidad de vida de los pacientes (Lenz, Pugh, Milligan, Gift & Suppe, 1997; Armstrong, 2003).

La teoría de los “cluster symptoms” subraya que un conjunto de manifestaciones producidas simultáneamente pueden tener efectos sinérgicos (Sarna, 1993; Spiegel, Sands & Koopman, 1994; Hickok, Morrow, McDonald & Bellg, 1996; Miaskowski & Lee, 1999) y una constelación asociada de dimensiones (intensidad, frecuencia y nivel de malestar) que van a determinar la experiencia subjetiva y el grado de sufrimiento asociado a la enfermedad de cada paciente y, por tanto, su calidad de vida (Lenz et al., 1997; Armstrong, 2003). Actualmente, no está determinado el número de variables interrelacionados que son necesarios para crear un síndrome que defina la calidad de vida de estos pacientes, algunos autores aseguran que dos (Kim, McGuire, Tulman & Barsevick, 2005), mientras que otros apuntan a tres o más variables (Dodd, Miaskowski & Lee, 2004); ni tampoco si estos deben compartir la misma etiología (Fox, Lyon & Farace, 2007).

En pacientes con gliomas, los resultados apuntan a que ciertos síntomas comunes a otras patologías oncológicas junto con determinadas manifestaciones neurológicas pueden provocar una deficitaria calidad de vida. Esto puede deberse al elevado malestar y discapacidad asociado a esta sintomatología (Liu et al., 2009^a; Dirven et al., 2014) y a su interferencia negativa en el nivel funcional y en la forma de relacionarse del paciente en los diferentes contextos (Osoba et al., 1997; Heimans & Taphoorn, 2002; Klein et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005; Gustafsson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Liu et al., 2009^a Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010; Henriksson, Asklund & Poulsen, 2011). En este sentido, Osoba et al. (2000)^a fueron unos de los primeros autores que analizaron la prevalencia de este conjunto de síntomas en pacientes con gliomas de alto grado, observando un elevado porcentaje de los mismos, tal y como se refleja en la Tabla 29. Así, estos autores señalaron que más del 50% de los pacientes con gliomas de grado IV y grado III exhibían entre seis y ocho de estos síntomas, que impactaban de forma directa en su calidad de vida. Por otra parte, Kvale, Murthy, Taylor, Lee & Nabors (2009) identificaron en pacientes con

gliomas de alto grado una serie de manifestaciones clínicas que se asociaban con un mayor malestar general: depresión, fatiga, problemas en atención y memoria, así como alteraciones motoras.

Con el objetivo de facilitar su comprensión, Liu et al. (2009)^a recogen los síntomas que parecen tener un mayor impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con gliomas, por su elevada frecuencia y por la disminución que generan en el bienestar de sus áreas. Estos autores los clasificaron en aquellos comunes a otras patologías oncológicas y los específicos de pacientes con este tipo de tumor.

2.1.a) Variables comunes a otras patologías oncológicas

- **Fatiga.** Es uno de los tres síntomas más frecuente en los pacientes con gliomas informado en un amplio número de investigaciones tal y como se reflejan en las Tablas 29-30 (Taphoorn et al., 1994; Kiebert et al., 1998; Osoba et al., 2000^a; Pelletier et al., 2002; Schimmedinger et al., 2003; Brown et al., 2005; Taphoorn et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Taphoorn et al., 2007; Buddrukar et al., 2009; Kvale et al., 2009; Yavas et al., 2011). Algunos autores observaron que los pacientes con gliomas de alto grado presentan una mayor frecuencia de fatiga frente a aquellos de bajo grado (Liu et al., 2009)^b. Otros investigadores observaron que un porcentaje elevado de pacientes, entre el 89 y 94%, informaban de fatiga en el momento de recurrencia o progresión de la enfermedad (Osoba et al., 2000)^a. Los resultados de estos estudios mostraban una relación entre fatiga y calidad de vida, indicándose que una mayor presencia de este síntoma se asociaba con una peor valoración de la calidad de vida global o en las dimensiones psicológica y funcional (Lovely, Miaskowski & Dodd, 1999; Pelletier et al., 2002; Brown et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Struik et al., 2009).
- **Problemas del sueño.** Es otro de los síntomas con mayor frecuencia en pacientes oncológicos presente hasta en el 52% de los casos, tanto en los momentos iniciales de la

enfermedad como años después del diagnóstico (Kiebert et al., 1998; Osoba et al., 2001; Taphoorn et al., 2005; Brown et al., 2005; Gustafsson, Edvardsson & Ahlström, 2006). Sin embargo, algunos autores consideran estas dificultades como un síntoma más de los trastornos del estado de ánimo, por lo que su interpretación en este campo debe ser realizada con precaución (Wellisch, Kaleita, Freeman, Cloughesy & Goldman, 2002).

- **Síntomas clínicos de ansiedad y depresión.** Son otras de las tres manifestaciones más frecuentes en pacientes con gliomas y pueden originarse como reacciones emocionales al diagnóstico oncológico o como consecuencias del daño en determinadas estructuras cerebrales. Los datos de prevalencia de estas manifestaciones oscilan de forma relevante de unas investigaciones a otras, llegando a alcanzar el 90% para la depresión y del 60% para la ansiedad (Liu et al., 2009)^a. La presencia de estos síntomas se ha asociado a una peor calidad de vida global (Giovagnoli, 1999; Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2005^a; Mainio et al., 2006; Janda et al., 2007; Gazzotti et al., 2011) y con una disminución del bienestar físico (Anderson, Taylor & Whittle 1999; Litofsky et al., 2004). Por último, el trastorno de depresión mayor o sus síntomas clínicos se han definido como factores predictores de un deterioro en la calidad de vida en pacientes con gliomas (Giovagnoli, 1999; Lovely, Miaskowski & Dodd, 1999; Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2006; Pangilinan, Kelly & Pangilinan, 2007), llegando a explicar hasta el 20% de la varianza de la calidad de vida global en pacientes con progresión de la enfermedad (Giovagnoli et al., 2005).
- **Dolor.** Las cefaleas son el tipo de dolor más frecuente en esta población (Whitton, Rhydderch, Furlong, Feeny & Barr, 1997; Schmidinger et al., 2003; Gustafsson, Edvardsson & Ahlström, 2006) y se ha observado en más del 50% de pacientes con gliomas de alto grado (Osoba et al., 2000)^a. Estas parecen disminuir de forma significativa durante la aplicación de los tratamientos adyuvantes, especialmente de la quimioterapia y en momentos de estabilidad de la enfermedad (Bosma et al., 2009). Respecto a su relación

con la calidad de vida, no se han encontrado hasta la fecha estudios que analicen la correlación entre ambas variables en pacientes con gliomas.

2.1.b) Variables específicas de los pacientes con gliomas

El papel de algunos síntomas específicos en la calidad de vida de pacientes con gliomas apoya la definición aportada por la OMS que considera la localización de la lesión. Liu et al. (2009)^a indicaron que ciertas manifestaciones pueden desempeñar un papel importante en la calidad de vida de esta población.

- **Crisis epilépticas.** Las crisis epilépticas suelen estar presentes en un porcentaje elevado de pacientes con gliomas (89% de bajo grado y 25% de alto grado), como se ha citado previamente. En los estudios de Klein et al. (2001 y 2003^b) y Schmidinger et al. (2003) se ha mostrado la relación positiva entre las crisis epilépticas y el deterioro tanto en la calidad de vida, como en el nivel funcional, bien por las propias crisis o por la medicación asociada a su control.
- **Deterioro cognitivo.** Es otra de las manifestaciones con mayor prevalencia en pacientes con gliomas, que se asocia a un elevado malestar y disminuye su independencia (Gilbert, Armstrong & Meyers, 2000; Klein et al., 2001; Taphoorn & Klein, 2004; Cheng, Zhang & Liu, 2009; Liu et al., 2009^a; Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010). En enfermos con tumores cerebrales, se ha señalado que el deterioro cognitivo es un factor fundamental de la calidad de vida (Giovagnoli et al., 2005; Li, Bentzen, Renschler & Mehta, 2008) y en la literatura esta afectación se considera de tres modos:
 - a) Percepción subjetiva de alteración en alguna función cognitiva.
 - b) Deterioro del estado mental general
 - c) Déficit en diferentes funciones cognitivas.

Respecto al primer tipo, en la mayor parte de estudios (Osoba et al., 1997; Bampoe et al., 2000; Osoba et al., 2000^a; Osoba et al., 2001; Taphoorn et al., 2007; Buddrkar et al., 2009) se ha señalado que los pacientes con gliomas tienen una percepción subjetiva de problemas en el rendimiento de la atención y concentración, memoria y lenguaje, independientemente del grado de malignidad de la lesión (Véanse Tablas 29-30).

En relación al segundo tipo, dos grupos de investigación han señalado que en pacientes con gliomas de alto grado las puntuaciones de los cuestionarios de *screening* del estado mental correlacionaban con aquellas del dominio funcional (Corn et al., 2009; Wang et al., 2010). Además, en estos enfermos se observó un deterioro simultáneo en el estado mental y en la calidad de vida después de la aplicación de la radioterapia (Corn et al., 2009; Yavas et al., 2011).

Respecto al tercer tipo, se ha informado que los déficits cognitivos generan una dependencia del entorno y un considerable sufrimiento en los pacientes, reduciendo su calidad de vida desde el momento en que están presentes (McDonald et al., 2005; Liu et al., 2009^a; Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010).

Sin embargo, la prevalencia de los déficits en alguna función cognitiva varía enormemente entre unos estudios, oscilando en un intervalo del 49% (Klein et al., 2001) al 75% (Tucha, Preier & Langem, 2000) de acuerdo al momento en el que se realicen las valoraciones, a los instrumentos utilizados, entre otros factores. Los procesos cognitivos que muestran mayor afectación son:

- a) Atención (Taphoorn et al., 1992; Taphoorn et al., 1994; Bampoe et al., 2000; Klein et al., 2001; Schmidinger et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005)
- b) Memoria verbal (Klein et al., 2001; Schmidinger et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005)
- c) Funciones ejecutivas (Klein et al., 2001; Giovagnoli et al., 2005)
- d) Lenguaje (Bampoe et al., 2000; Schmidinger et al., 2003)
- e) Percepción (Klein et al., 2001; Schmidinger et al., 2003).

3. Evolución de la calidad de vida durante la enfermedad

Algunos estudios, resumidos en las Tablas 29-30, han analizado la evolución de la calidad de vida a lo largo de la enfermedad, originándose una importante variabilidad en los datos obtenidos que se clasifican en tres patrones:

- Mantenimiento de la calidad de vida. La mayor parte de autores informaron que no se producen cambios en las puntuaciones de la calidad de vida global y de sus dimensiones durante los seis y doce primeros meses posteriores a la radioterapia, tanto en pacientes con gliomas de alto como de bajo grado (Taphoorn et al., 2005; Mainio et al., 2006; Taphoorn et al., 2007; Corn et al., 2009; Wang et al., 2010).
- Mejoría de la calidad de vida. En el estudio realizado por Yung et al. (2000) se observó una recuperación en el bienestar emocional, funcional, social y valoración global de calidad de vida seis meses después de estos tratamientos en pacientes con gliomas de alto grado. En la misma línea, Liu et al. (2009)^b contemplaron una mejoría progresiva en las diferentes dimensiones de la calidad de vida durante la aplicación de temozolamida en pacientes con gliomas de bajo grado. Bosma et al. (2009) observaron unos resultados similares de mejoría progresiva en individuos con gliomas de alto grado durante los meses posteriores al tratamiento oncológico, como se ha indicado en la Tabla 30.
- Deterioro de la calidad de vida. Yavas et al. (2011) evidenciaron un empeoramiento en todas las dimensiones de la calidad de vida y un aumento de los síntomas específicos en pacientes con gliomas de alto grado, de forma posterior a la aplicación de la radioterapia. Estos resultados son semejantes a los referidos por Bampoe et al. (2000), que informaron de deterioro en el bienestar físico, emocional y cognitivo en los meses posteriores a la finalización de los tratamientos oncológicos. Por su parte, Taphoorn et al. (2005) observaron únicamente un aumento de la fatiga en pacientes con glioblastoma multiforme después de la aplicación de la radioterapia, que se mantenía en el tiempo.

La variabilidad en los resultados respecto a la evolución de la calidad de vida puede explicarse por las diferencias metodológicas empleadas entre los estudios revisados que comprenden entre otras, la diversidad de los instrumentos de medida aplicados, la heterogeneidad de la muestra o la carencia de consenso en los momentos de medida.

En último lugar, diferentes autores (Taphoorn et al., 1994; Reijneveld et al., 2001; Klein et al., 2003; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Janda et al., 2007; Struik et al., 2009) han contemplado problemas en varias dimensiones de la calidad de vida, caracterizados como un aumento de síntomas específicos (depresión, deterioro cognitivo, epilepsia y fatiga) años después del diagnóstico oncológico (Véase Tabla 30). A pesar de la cautela necesaria en la generalización de los datos de estos estudios transversales, es necesario reconocer que aportan una información relevante del impacto de la enfermedad y de los tratamientos a largo plazo, así como de las necesidades en el bienestar de los pacientes con gliomas.

4. Factores asociados a la calidad de vida

En la literatura revisada se recogen una serie de factores que podrían influir en la valoración de la calidad de vida de los pacientes con gliomas y en su cambio a lo largo del tiempo. Sin embargo, no existe un claro consenso sobre el papel que algunos de estos en el bienestar y la satisfacción de los pacientes, observándose dos tipos de datos: a) los resultados que apoyan la hipótesis sobre la relación de cada uno de estos factores y la calidad de vida, y b) aquellos que no corroboran dicha hipótesis. Entre los más relevantes se hallan los factores relativos al paciente, al tumor y a los tratamientos.

4.1. Relativos al paciente

Liu et al. (2009)^{a,b} señalan que ciertas variables personales pueden afectar de forma directa en la percepción subjetiva de la calidad de vida, siendo las más relevantes el género y la

edad. Además, estos mismos autores plantearon la influencia de la morbilidad previa (otras enfermedades anteriores al diagnóstico de glioma) en la calidad de vida de estos pacientes; sin embargo los estudios revisados no aportan información al respecto.

Respecto al género, ha sido el más analizado encontrándose información contradictoria sobre su papel en la calidad de vida de estos pacientes. Algunos investigadores han señalado un peor rendimiento en algunas dimensiones de este constructo en las mujeres, con respecto a los hombres (Weitzner, Meyers & Byrne, 1996; Rogers, Orav & Black, 2001; Mainio et al., 2006; Janda et al., 2007; Yavas et al., 2011). Así, Mainio et al. (2006) evidenciaron que de forma previa al diagnóstico y a lo largo del primer año, las mujeres presentaban una peor calidad de vida global con respecto a los hombres. En la misma línea, Weitzner Meyers & Byrne (1996) y Janda et al. (2007) indicaron que meses e incluso años después del diagnóstico del tumor cerebral, las mujeres señalaban un peor funcionamiento familiar y psicológico, así como en la calidad de vida global frente a los hombres. Por su parte, Yavas et al. (2011) observaron que estas diferencias en la calidad de vida en función del género, se producían únicamente en los pacientes con gliomas de grado III. Por el contrario, otros autores (Giovagnoli, 1999; Brown et al., 2005; Giovagnoli et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Budrukhar et al., 2009; Liu et al., 2009^b) han señalado que no existen diferencias en la calidad de vida de acuerdo al género importante considerar que a diferencia del primer tipo de estudios, la población de estas investigaciones estaba formada exclusivamente por pacientes con gliomas, aspecto que puede determinar los resultados; de tal forma que el efecto de este tipo de tumor en el deterioro de la calidad de vida enmascara la influencia del género sobre la misma.

Respecto a la edad, no se han encontrado diferencias en la calidad de vida de los pacientes con gliomas (Efficace & Bottomley, 2002; Cheng, Zhang & Liu 2009; Liu et al., 2009^b; Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010; Henriksson, Asklund & Poulsen, 2011) excepto en el estudio desarrollado por Janda et al. (2007), que indicaron que los pacientes menores de 50 años presentaban una mejor calidad de vida global respecto a los pacientes de mayor edad. De forma

específica, se han realizado unos pocos ensayos clínicos en pacientes mayores de 70 años, con el objetivo de valorar la eficacia de los diferentes tratamientos oncológicos adyuvantes en esta población (Phillips et al., 2003; Roa et al., 2004; Souhani et al., 2004; Henriksson et al., 2006; Levin et al., 2006; Keime-Guibert et al., 2007) (Véase Tabla 32). Los datos más relevantes señalaban la ausencia de diferencias en la calidad de vida de los pacientes de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico adyuvante aplicado. No obstante, los resultados obtenidos en estos estudios deben interpretarse con cierta cautela ya que se produjo un elevado porcentaje de abandono a lo largo del estudio y porque el tipo de tratamiento adyuvante analizado no corresponde a los que se están utilizando actualmente en la práctica clínica (RT 3D y temozolamida).

Tabla 32. Ensayos clínicos en pacientes con gliomas grado IV mayores 70 años

Autores	Tratamientos analizados	Instrumentos de medida	Resultados de calidad de vida
Roa et al., 2004	RT vs. forma abreviada de RT	Calidad de vida específica tumores cerebrales: FACT-Br	No pudieron sacar conclusiones de calidad de vida por el elevado número de casos perdidos
Souhani et al., 2004	RC+RT+carmustina vs. RT+carmustina	Índice Spitzer: calidad vida Estado mental general: MMSE	No hay diferencias entre los grupos en la calidad de vida y en la puntuación del MMSE
Henriksson et al., 2006	Cirugía y RT vs. Cirugía+RT+Estramustina	Calidad de vida : EORTC-QLQ-C30	No hay diferencias en esta variable entre un grupo y otro
Levin et al., 2006	Marimasat vs. placebo	Calidad de vida específica tumores cerebrales: FACT-Br	No hay diferencias en las variables entre un grupo y otro
Keime-Guibert et al., 2007	RT+tratamiento paliativo vs. tratamiento paliativo	Calidad de vida específica tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y BN-20 Estado mental general: MMSE Síntomas específicos: NPI y MDRS	No hay diferencias en estas variables entre un grupo y otro

4.2. Relativos al tumor

4.2.a) Grado de malignidad de la lesión

Una de las variables más estudiadas en este ámbito ha sido el grado de malignidad de la lesión, considerándose que aquellos tumores más agresivos podrían estar asociados con una peor calidad de vida, pero los datos no son concluyentes.

Por un lado, en diferentes estudios se ha observado que los pacientes con gliomas de alto grado (III-IV) presentaban una peor calidad de vida asociada a un mayor número de problemas en sus diferentes dimensiones (dolor, aislamiento social, dificultades en la movilidad, pérdida de energía, alteraciones emocionales y dificultades en el sueño) frente a aquellos con gliomas de bajo grado (II) (Salo, Niemela, Joukamaa & Koivukangas, 2002; Brudukkar et al., 2009). Los resultados aportados por son parcialmente similares a los anteriores, ya que no hallaron diferencias sólo en la dimensión psicológica (variables emocionales y cognitivas), mostrando puntuaciones similares en los cuestionarios aplicados.

Por el contrario, otros autores han observado una similar calidad de vida entre pacientes con gliomas de bajo (II) y alto grado (III-IV) (Janda et al., 2007; Mainio et al., 2006; Weitzner, Meyers & Byrne, 1996), informando de una valoración similar del bienestar en las diferentes dimensiones y frecuencia de los síntomas específicos de tumores cerebrales.

Un último dato a tener en cuenta y que se destaca en la literatura es el análisis de la calidad de vida entre pacientes con gliomas de grado III y grado IV, por ser los tumores cerebrales más frecuentes y para poder determinar la presencia de diferencias en este constructo de acuerdo a las particularidades de cada tipo de glioma. En este sentido, la mayor parte de autores observaron puntuaciones análogas entre ambos tipos de pacientes en los cuestionarios de valoración de la calidad de vida (Giovagnoli, Tamburini & Boiardi, 1996; Gregor et al., 1996; Weitzner, Meyers & Byrne, 1996; Osoba et al., 2000^a; Hahn et al., 2003; Brown et al., 2005; Yavas et al., 2011). Sólo en un estudio se evidenció mayor deterioro en la percepción global de la calidad de vida y en dominios atencionales en pacientes con glioblastomas multiforme (grado IV), con respecto a aquellos con astrocitomas anaplásicos (grado III) (Giovagnoli et al., 2005). Sin embargo, los propios autores exponían que los resultados podrían explicarse por la variable de edad (mayores los enfermos con glioblastoma multiforme) para los dominios cognitivos y por la velocidad de la progresión observada en enfermos con gliomas de grado IV.

4. 2.b) Evolución de la enfermedad

La falta de diferenciación en la calidad de vida entre gliomas grado III y IV, pone de manifiesto la influencia de otros factores en el bienestar de las diferentes dimensiones de estos pacientes. Entre ellos el más importante es la progresión o recidiva de la enfermedad (Giovagnoli, Tamburini & Boiardi, 1996; Osoba et al., 1997; Giovagnoli, 1999; Osoba et al., 2000^b; Yung et al., 2000; Osoba et al., 2001; Giovagnoli et al., 2005; Taphoorn et al., 2007; Liu et al., 2009^b; Habets et al., 2014). Todos los autores coinciden en informar de una peor calidad de vida, global o en alguna dimensión, en aquellos pacientes con progresión de la enfermedad frente a los individuos con situación estable de la misma, independientemente del tipo de glioma que tuvieran. En la misma línea, Yung et al. (2000) observaron una mejor calidad de vida en aquellos pacientes sin evidencia radiológica de enfermedad a los seis meses de finalización de tratamiento en: bienestar emocional, funcional, social y percepción global de la calidad de vida, con respecto a aquellos que sí presentaban una progresión de la enfermedad. Por último, los trabajos realizados por Osoba et al. (2000^{a,b}, 2001) arrojaron que los pacientes con crecimiento de la lesión presentaban una peor calidad de vida, a pesar de la aplicación de tratamientos oncológicos, frente a aquellos que mostraban una estabilización de la enfermedad tras los tratamientos. En general, las diferencias en calidad de vida entre ambos grupos se produjeron en los siguientes dominios: físico, rol, social, percepción global de la calidad de vida y en el número de síntomas presentes (déficits comunicación y visuales, dolor de cabeza).

4. 2.c) Hemisferio

En este área se ha pretendido determinar la calidad de vida de los pacientes con gliomas en función del hemisferio afectado, mostrando una falta de consenso al respecto. Sí bien algunos investigadores referían diferencias en la calidad de vida, la mayor parte de los autores indican que no existen tales diferencias en función de esta variable (Weitzner, Meyers & Byrne, 1996; Rogers, Orav & Black, 2001; Brown et al., 2005; Giovagnoli et al., 2005; Janda et al., 2007).

Respecto a los investigadores que hallaron diferencias en la calidad de vida, los datos pueden estructurarse de la siguiente forma:

- Calidad de vida global. Salo et al. (2002) informaron que los pacientes con gliomas de alto grado en el hemisferio derecho mostraban un peor bienestar general frente a aquellos con afectación en el izquierdo. La interpretación de estos datos puede relacionarse con la falta de conciencia del déficit en lesiones originadas en el hemisferio izquierdo, descrita por Popper & Eccles (1977) y Dimond (1980), que pone de manifiesto la dificultad de estos pacientes para valorar sus déficits y los problemas en el rendimiento funcional. Sin embargo, estos datos son contradictorios a los aportados por otros autores, que evidenciaron una peor calidad de vida en enfermos con gliomas en el hemisferio izquierdo (Taphoorn et al., 1994; Liu et al., 2009^b).
- Dimensiones específicas. Diferentes autores han señalado que los déficits cognitivos (memoria verbal, habilidades de comunicación y fluidez verbal) asociados al hemisferio izquierdo producen malestar en la dimensión psicológica y en específica de tumores cerebrales (Hom & Reitan, 1984; Taphoorn et al., 1994; Tucha, Preier & Langem, 2000; Klein et al., 2001; Heimans & Taphoorn, 2002; Hahn et al., 2003). Además, la presencia de un tumor en el hemisferio izquierdo se asoció con un mayor número de síntomas depresivos (Hahn et al., 2003; Mainio et al., 2003), mientras que en el hemisferio derecho se registraron manifestaciones y niveles de ansiedad más elevados (Taphoorn et al., 1994; Cummings, 1997; Salo et al., 2002).

La divergencia de la información respecto a la relación entre el hemisferio afectado y la calidad de vida, tanto de las dimensiones como de la valoración global, en estos pacientes puede explicarse por tres diferentes motivos (Cheng, Zhang & Liu, 2009; Yavas et al., 2011):

- La afectación en uno u otro hemisferio no suscita una menor calidad de vida, sino que se asocia con diferentes problemas que pueden afectar de igual modo este constructo.
- Los instrumentos de medida utilizados hasta la fecha pueden no ser los más sensibles a las variaciones específicas ni a la influencia de la lateralidad de la lesión.

- Los hemisferios cerebrales no son factores suficientes para explicar la variabilidad en la calidad de vida de los pacientes, sino que deben considerarse junto con los lóbulos en los que se ubica el glioma.

4.3. Relativos a los tratamientos

El papel de los tratamientos oncológicos en la calidad de vida de los pacientes con gliomas no está totalmente definido en la actualidad, ya que en estos tumores son aplicados para controlar el crecimiento del tumor y los síntomas asociados, lo que implica inicialmente una mejoría o preservación de la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, estos tratamientos pueden tener asociados unos efectos secundarios determinantes en la morbilidad y, por ende en la calidad de vida de estos pacientes (Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010).

4. 3.a) Cirugía

La calidad de vida asociada a la cirugía ha sido la menos estudiada en pacientes con gliomas, principalmente por las dificultades en el acceso y selección de los pacientes. Así, la sospecha de tumor se puede producir por la presencia de signos de aumento de la presión intracraneal, motivo por el cual las cirugías se programan de forma urgente lo que a su vez dificulta la aplicación de los cuestionarios de calidad de vida. Además, en muchos centros hospitalarios no están instaurados los protocolos de valoración de este constructo desde los primeros momentos de la enfermedad.

Algunos autores señalan que la realización de una exéresis de la lesión (completa o subcompleta) conlleva una reducción del efecto de masa del tumor y del número de síntomas, así como una mejora del deterioro cognitivo, incidiendo de forma positiva en la calidad de vida de estos pacientes (Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010). Sin embargo, la cirugía puede provocar déficits neurológicos y daño cognitivos permanentes como resultado del daño en tejidos sanos que rodeaban el tumor (Taphoorn & Klein, 2004).

En estudios no aleatorizados, la realización de una biopsia se ha asociado con una peor calidad de vida de los pacientes frente a aquellos que se sometían a resecciones completas de la lesión (Klein et al., 2001; Klein et al., 2002; Litofsky et al., 2004; Brown et al., 2005). Sin embargo estos datos deben ser interpretados con cautela, ya que las propias características de la enfermedad y del paciente pueden obligar a realizar la biopsia y, a su vez determinar la calidad de vida del mismo más que dicho procedimiento quirúrgico. Por su parte, se ha analizado la calidad de vida en pacientes con gliomas de bajo grado, centrándose en el estudio del deterioro cognitivo presente en estos pacientes y específicamente en funciones lingüísticas (Duffau, 2009). En estos estudios (Blonski et al., 2012) los datos reflejan la presencia de un leve y transitorio deterioro del lenguaje en los pacientes que fueron sometidos a exéresis quirúrgicas del glioma acompañadas de mapeos intraoperatorios, cuyos autores hipotetizan que podría asociarse con una estabilización de la calidad de vida de los mismos al preservar la función cognitiva.

4.3.b) Radioterapia

De igual forma que ocurre con la cirugía, deben considerarse los efectos neurotóxicos de la radioterapia, como pueden ser la fatiga (Crossen, Garwood, Glatstein & Neuwelt, 1994; Taphoorn et al., 2005) o el deterioro cognitivo a largo plazo (Gregor et al., 1996; Klein et al., 2002; Douw et al., 2009; Sanz, Olivares & Barcia, 2011^b), para valorar su eficacia e impacto en la calidad de vida de pacientes con gliomas. Ésta es la técnica sobre la que se han realizado el mayor número de estudios de la calidad de vida en esta población, con resultados contradictorios en el momento presente (Liu et al., 2009^b; Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010).

En pacientes con gliomas de bajo grado, se ha evidenciado que una dosis elevada de radioterapia se asocia con una peor calidad de vida, inmediatamente y meses después de la finalización del tratamiento. Así, los enfermos que recibían altas dosis de radiación (59,4 Gy) presentaban mayores síntomas (fatiga e insomnio), así como niveles más bajos de bienestar psicológico y funcional, frente a aquellos recibían dosis menores de radiación (45 Gy) (Kiebert et

al., 1998). Por el contrario, varios autores no observaron diferencias en la calidad de vida global ni en sus dimensiones a largo plazo (meses y años después del diagnóstico oncológico) entre los pacientes con este tipo de glioma que habían recibido radioterapia frente a los que no fueron tratados con esta técnica (Taphoorn et al., 1994; Klein et al., 2002).

En enfermos con gliomas de alto grado, la confusión de los datos es mayor ya que algunos investigadores informaron de mantenimiento o mejoría de la calidad de vida de estos durante la aplicación de la radioterapia y en los seis meses posteriores (Taphoorn et al., 2005; Taphoorn et al., 2007) o durante los momentos de estabilización de la enfermedad (Bosma et al., 2009) sin que existan datos de seguimientos de calidad de vida superiores a los dieciocho meses en estos pacientes. Por el contrario, otros autores (Bampoe et al., 2000; Yavas et al., 2011) han informado que tras la aplicación de la radioterapia, bien de forma aislada o concomitante con la quimioterapia, se produce un deterioro progresivo de la calidad de vida de estos pacientes.

4.3.c) Quimioterapia

Los datos de calidad de vida relativos a la quimioterapia son escasos, ya que la aplicación de la temozolamida (tratamiento más utilizado en la actualidad) es relativamente reciente. El estudio clásico que analiza la calidad de vida asociada a la quimioterapia fue el Ensayo Clínico realizado por Taphoorn et al. (2005), que mostraba que la adición de la temozolamida en pacientes con glioblastoma multiforme producía únicamente un empeoramiento en el bienestar social durante la aplicación combinada con la radioterapia, desapareciendo estas diferencias al finalizar dicho tratamiento. En el resto de momentos de medida (finalización de los tratamientos y seguimientos hasta la progresión), la calidad de vida global y la valoración del bienestar en cada dimensión eran similares entre ambos grupos pacientes.

Por otra parte, Liu et al. (2009)^a observaron un patrón de mantenimiento y mejoría en pacientes con gliomas de bajo grado que recibieron temozolamida de forma adyuvante. Los autores señalaron que el bienestar físico y social se mantenía durante y después de la aplicación

de la quimioterapia y que a partir del 8º ciclo se producía una disminución de los síntomas específicos de tumores cerebrales. Además, el bienestar en la dimensión psicológica y en la calidad de vida global no mejoró hasta el 10º ciclo de temozolamida.

Otros autores (Yung et al., 2000; Osoba et al., 2001) compararon la calidad de vida de los pacientes con gliomas de alto grado en progresión en función del tipo de agente de quimioterapia aplicado (temozolamida vs. PCV), sin encontrar diferencias en este constructo. Estos autores señalaron que la variable más determinante de la calidad de vida en estos estudios fue la estabilización del crecimiento del tumor.

En último lugar, Taphoorn et al. (2007) analizaron el papel del PCV en la calidad de vida de los pacientes con oligoastrocitomas, informando que se producía un importante aumento de los síntomas que interferían en la calidad de vida de los enfermos de forma posterior a la aplicación del tratamiento. Sin embargo, al año del diagnóstico se produce una disminución de dichos síntomas, una mejora en el bienestar social y en la valoración global de la calidad de vida, que se mantienen años después del mismo (Habets et al., 2014).

4.3.d) Tratamientos de soporte

Al igual que los tratamientos oncológicos, los fármacos utilizados para el control de síntomas en pacientes con gliomas pueden influir de forma positiva en la calidad de vida, pero al no ser inocuos implica que generan unos efectos secundarios que podrían impactar de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes. Esto cobra especial interés al comprender la calidad de vida de acuerdo a la definición de la OMS que implica que la valoración del bienestar y de la salud, no se realiza únicamente por la ausencia de síntomas (Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010; Dirven et al., 2014). En este sentido, los dos fármacos más analizados en la literatura actual han sido los corticoides y los antiepilépticos, asociándose ambos con efectos secundarios neuropsicológicos que impactan de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes (Meador, Gilliam, Kanner & Pellock, 2001). Respecto a los corticoides, diferentes autores han

informado que su uso se asociado con mayor número de síntomas clínicos de depresión (Wellisch et al., 2002; Litofsky et al., 2004), como se desarrollará en el Capítulo 8 (punto 4.3.b). En relación a los fármacos para el control de la epilepsia, Klein et al. (2001, 2003^b) concluyeron que el uso de este tratamiento afecta en la calidad de vida de los pacientes con gliomas, mediante dos vías: a) provoca un deterioro cognitivo en estos pacientes, factor que interfiere de forma negativa en la calidad de vida, b) las crisis epilépticas, en sí mismas, son uno de los síntomas específicos que más influyen en este constructo.

5. Propuesta de un modelo de la calidad de vida

Actualmente se ha puesto de manifiesto la necesidad de desarrollar un modelo de investigación bio-psicosocial que ayude a comprender la calidad de vida de los pacientes con gliomas, que no se centre exclusivamente en los factores que pueden influir en este constructo sino que también analice y considere los síntomas más relevantes que pueden determinarla (Armstrong, Cohen, Eriksen & Hickey, 2004; Fox, Lyon & Farace, 2007; Liu et al., 2009^a). Así, el objetivo final de dicho modelo será realizar intervenciones específicas sobre ciertas manifestaciones clínicas para mejorar el conjunto de la calidad de vida de esta población.

La **Figura 2**, resume el modelo propuesto por Liu et al. (2009)^a, de tal forma que permite examinar las contribuciones individuales en la calidad de vida del paciente, referidas a los factores analizados en el anterior apartado: a) relativos al paciente; b) relativos a la enfermedad, y c) relativos a los tratamientos. Así, este modelo contempla al paciente sujeto a diversos factores ambientales y demográficos, que cada uno de ellos puede influir de forma independiente en la calidad de vida y en los síntomas propios de la enfermedad. Sin embargo, este marco teórico no considera la acción directa que los síntomas específicos de la enfermedad tienen en la calidad de vida de los pacientes con gliomas, que se definida mediante:

- Relación significativa entre algunos de estos síntomas, que explica la variabilidad de la calidad de vida en pacientes con gliomas. Así, Fox, Lyon & Farace (2007) indicaron que los síntomas depresivos, la fatiga, los problemas del sueño y el deterioro cognitivo explicaban el 29% de la varianza de la calidad de vida de estos pacientes.
- Factor predictor de manifestaciones neuropsicológicas (síntomas de depresión o deterioro cognitivo) en la calidad de vida de los pacientes con gliomas.

De todos los síntomas, la depresión y el deterioro cognitivo se postulan como las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con gliomas, con una influencia e impacto decisivo en la calidad de vida de esta población, que parece ser mayor al asociado a variables físicas o funcionales. La integración de estos síntomas clínicos en el modelo de estudio de la calidad de vida permitirá determinar la frecuencia e intensidad de las mismas, el impacto valorado de forma subjetiva y el papel que desempeñan en las diferentes dimensiones de la calidad de vida de los pacientes con gliomas (Bampoe, Ritvo & Bernstein, 1998; Armstrong, 2003; Armstrong et al., 2004). Además, facilitará la comprensión del efecto de los síntomas en el grado de bienestar de cada una de las áreas considerando, a su vez, los factores internos y externos que pueden influir en estos síntomas (Rhodes & McDaniel, 1999; Armstrong, 2003).

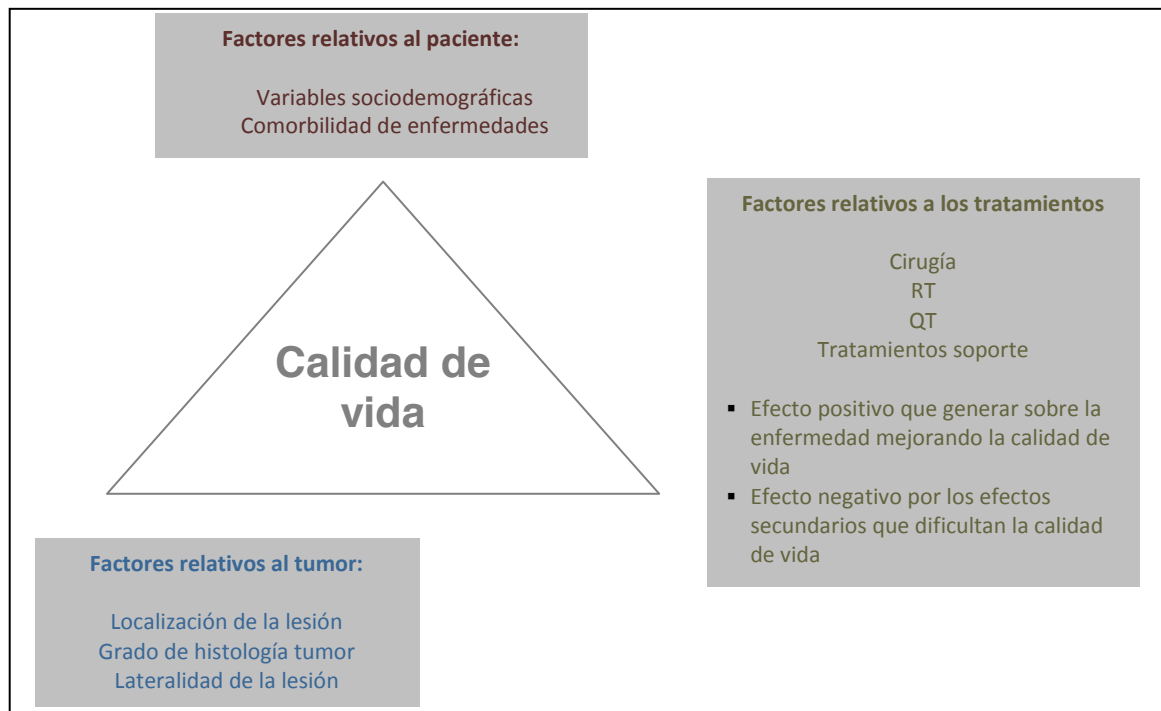


Figura 2. Modelo de evaluación de la calidad de vida en pacientes con gliomas (Liu et al., 2009)^a

Por tanto, el modelo clínico debe tener en cuenta la complejidad de la calidad de vida de los pacientes con gliomas, de tal forma que se analice:

- La influencia de determinados síntomas en la calidad de vida global y en la valoración de bienestar de las diferentes dimensiones, así como la relación entre ellos.
- La necesidad de considerar que un individuo está sujeto a factores ambientales, demográficos y médicos que pueden afectar de forma independiente la calidad de vida de dicho individuo.
- La variabilidad de los resultados de acuerdo a las diferencias interpersonales y a los diferentes momentos de la enfermedad, aportando información relacional y explicativa sobre la calidad de vida.

Tabla 29. Ensayos Clínicos que valoran calidad de vida en pacientes con gliomas

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Kiebert et al. (1998)	Determinar la supervivencia y la calidad de vida entre ambos brazos tratamiento	N= 379 pacientes con gliomas grado I y II	Resección quirúrgica en todos los pacientes Brazo ₁ : Radioterapia (59,4 Gy) Brazo ₂ : Radioterapia (45 Gy)	Instrumento de calidad multidimensional basado en: EORTC-QLQ-C30, CES-D y SIP	Prospectivo y longitudinal, con momentos medida: antes RT y a los 3, 6 y 12 meses después de la misma	- Antes y durante el tratamiento no se observaron diferencias en calidad de vida en función de la dosis de radiación - Inmediatamente después: se evidencio una mayor fatiga e insomnio en pacientes Brazo ₁ - 7-15 meses después fin tratamiento: peor malestar emocional y rendimiento funcional en pacientes Brazo ₁
Osoba et al. (2000) ^a	Valorar la frecuencia de los síntomas más determinantes en la calidad de vida de pacientes con gliomas de alto grado en progresión Determinar el efecto de la histología del tumor en la calidad de vida	N= 488 pacientes con gliomas de alto grado (III y IV) Toda la muestra mostraba progresión de la enfermedad tras la aplicación del tratamiento quirúrgico y la RT	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) Tratamiento oncológico adyuvante: RT local	- Calidad de vida, específica de tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Transversal. La valoración fue previa a la aplicación de la QT de progresión (en el plazo de una semana antes) Este estudio forma parte de un proyecto más amplio que valoraba la calidad de vida asociada a la QT en pacientes con glioma de alto grado en progresión	- No hay diferencias en la calidad de vida en función del tipo histológico de la lesión (gliomas grado III vs. gliomas grado IV) - Elevado número de síntomas que interfieren de forma negativa en la calidad de vida: - Entre 94-62%: fatiga, incertidumbre, déficits motores y adormecimiento de piernas - Entre 69-25%: déficits comunicación, problemas visuales, dolor y dolor de cabeza - Mayor número de síntomas en gliomas de grado IV frente a gliomas grado III - Calidad de vida general de estos pacientes similar a la observada en pacientes con carcinoma de ovario y pulmón avanzados y otras neoplasias con metástasis. - Enfermos con gliomas alto grado en progresión, mostraron peor calidad de vida global frente a datos normativos y pacientes con enfermedad oncológica estable

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Osoba et al. (2000) ^b	Valorar el impacto de la QT en la supervivencia y calidad de vida de pacientes con glioblastoma multiforme en progresión	N= 366 pacientes con glioblastoma multiforme que presentaron progresión de la enfermedad	Procedimiento quirúrgico en todos los pacientes (biopsia o craneotomía) y RT local - Grupo a: TMZ - Grupo b: procarbazona - Grupo c: no QT adyuvante	Calidad de vida, específica de tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Prospectivo y longitudinal, con momentos medida: - Línea base: antes de la aplicación de los tratamientos QT - Antes de la aplicación de cada ciclo de QT	Grupo a: estabilización de la enfermedad se asocia con mantenimiento de la mejora en calidad de vida global y en sus dominios Grupo b: deterioro de la calidad de vida independientemente de si había o no estabilización de la enfermedad Progresión de la enfermedad se asocia con peor calidad de vida global y en los dominios
Yung et al. (2000)	Valorar las diferencias en supervivencia y calidad de vida den pacientes con gliomas de alto grado, en función del tipo QT	N= 225 pacientes con glioblastoma multiforme	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) y RT local Dos brazos de tratamiento QT Ensayo clínico fase II. (TMZ vs procarbazona)	Calidad de vida, específico tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Prospectivo y longitudinal, con momentos medida: - Línea base: antes de la aplicación de los tratamientos QT - Antes de la aplicación de cada ciclo de QT	- No hay diferencias en calidad de vida entre ambos tipo de QT - Pacientes con enfermedad estable durante 6 meses mejores puntuaciones en: - Bienestar emocional - Bienestar funcional - Bienestar social - Percepción global calidad de vida

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Osoba et al. (2001)	Valorar el impacto de la TMZ en supervivencia y en calidad de vida de pacientes con gliomas de grado III en progresión	N= 138 pacientes con gliomas de grado III, que presentaron progresión de la enfermedad	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) y RT local	Calidad de vida, específica de tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Prospectivo, longitudinal con los siguientes momentos medida: - Línea base: antes de la aplicación de los tratamientos QT - Antes de la aplicación de cada ciclo de QT	Solo datos de pacientes con tratamiento de TMZ En línea base: dificultad en funcionamiento de rol y social. Elevados síntomas relativos a: fallos motores, déficits comunicación y somnolencia Cambios en calidad de vida de acuerdo a la situación de la enfermedad después de TMZ: - Enfermedad estable 6 meses desde comienzo TMZ: se mantiene la calidad de vida en todos los dominios, excepto en rendimiento social y percepción global que mejora - Enfermedad continua progresión durante aplicación TMZ: deterioro del bienestar en todos los dominios de la calidad de vida y aumento de los síntomas específicos
Brown et al. (2005)	Evaluar la calidad de vida en pacientes con gliomas en línea base	N = 194 pacientes recién diagnosticados glioma alto grado (III-IV).	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión)	Calidad de vida: LASA	Prospectivo, longitudinal, con diferentes momentos de medida:	Solo datos de pacientes en línea base:
	Determinar el papel predictor de la calidad de vida	Muestra total formaba parte de 3 ensayos clínicos fase II	Tratamiento adyuvante: - Ensayo clínico: 2 ciclos PCV previos a RT. Otro ciclo posterior PCV - Ensayo clínico: 1 ciclo PCV previos a RT. Otro ciclo posterior PCV - Ensayo clínico: RT y posterior QT inhibidor factor crecimiento, durante 2 años	Calidad de vida específica tumores cerebrales: FACT-Br Síntomas fatiga: SDS Nivel somnolencia: ESS Síntomas depresión: POMS-SF Estado mental general: MMSE Rendimiento funcional. ECOG	- Línea base: antes de la aplicación del tratamiento adyuvante. En los dos primeros grupos fue previamente a PCV y en tercer grupo antes de RT - Cada 3 meses después de RT	- Antes de aplicación QT todos los pacientes calidad de vida similar. - Adecuada calidad de vida y no hay diferencias entre pacientes con gliomas y personas sin enfermedad - Calidad de vida no correlacionaba con variables médicas (antiepilepticos y corticoides; cantidad resección quirúrgica e histología lesión) y sociodemográficas (genero) - Calidad de vida, somnolencia y fatiga correlacionaron con peor rendimiento funcional

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Taphoorn et al. (2005)	Valorar la supervivencia y el impacto en la calidad de vida del tratamiento oncológico combinado	N= 490 pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado (diagnóstico histológico y/o resección lesión)	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión)	Calidad de vida, específico tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Prospectivo y longitudinal, con los diferentes momentos medida: Línea base: antes de la aplicación RT Durante la RT (a la cuarta semana) Al mes de acabar RT Al fin del 3 y 6 ciclo TMZ Cada tres meses hasta progresión	- Peor calidad de vida en pacientes con glioblastoma multiforme frente a pacientes con otras patologías oncológicas - Línea base: no hay diferencias en calidad de vida entre ambos brazos de tratamientos - Primer mes después de RT, Brazo1, presentan un mejor funcionamiento en dominio social (p= 0,0052). No hay diferencias en otros dominios de calidad de vida ni en percepción global entre ambos grupos - A lo largo enfermedad no se observaron cambios en calidad de vida, solo en la variable fatiga que empeora con la aplicación de tratamientos - La TMZ no se asocia con mala calidad de vida en pacientes con gliomas
Maurer et al. (2007)	Valorar el papel de la calidad de vida en el pronóstico supervivencia de los pacientes con oligodendrogliomas	N= 247 pacientes con oligodendrogliomas (gliomas gado II) con exéresis lesión (diagnóstico histológico y/o resección lesión)	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión) Brazo1: RT Brazo2: RT y PCV (6 ciclos /6 semanas)	Calidad de vida, específico tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20 Estado mental: MMSE	Prospectivo y longitudinal, con los diferentes momentos medida: - Línea base: antes de la RT - Fin RT - Cada tres meses: durante el 1er año - Cada seis meses hasta progresión enfermedad	- Papel predictor de ciertos dominios de la calidad de vida en la supervivencia con análisis tradicionales - Calidad de vida no aporta información pronostica en los pacientes con oligodendrogliomas, con análisis estadísticos más complejos

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Taphoorn et al. (2007)	Valorar la supervivencia y el impacto en la calidad de vida de los tratamientos oncológicos	N= 288 pacientes con oligodendrogliomas (gliomas gado III)	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión)	Calidad de vida, específico tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Prospectivo y longitudinal, con los diferentes momentos medida: - Línea base: antes de la RT - Fin RT - Cada tres meses: durante el 1er año - Cada seis meses hasta progresión enfermedad	Línea base: peor calidad de vida en pacientes con oligodendrogliomas frente a población referencia: - Percepción de fallos en comunicación - Elevados niveles de fatiga - Problemas en el funcionamiento social y físico Durante aplicación de PCV: pacientes del Brazo ₂ frente a Brazo ₁ : - Peor funcionamiento físico - Mayor fatiga, somnolencia y pérdida apetito, Después de finalización del PCV (1 ^{er} año) ambos grupos igualan calidad de vida y Percepción global calidad de vida y funcionamiento social mejoran en el tiempo del estudio, con respecto a línea base en ambos grupos
Corn et al. (2009)	Valorar la supervivencia y la calidad de vida en función de la escalada de dosis de radiación de RT	N= 114 pacientes con glioblastomas multiforme recién diagnosticado	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión) Tratamiento oncológico: RT y QT (carmustina) Brazo ₁ : escalada dosis radiación tipo 1 Brazo ₂ : escalada dosis radiación tipo 2	Calidad de vida general: Spitzer Quality of life index Estado mental general: MMSE	Prospectivo y longitudinal, con diferentes momentos medida: - Línea base: de forma previa a aplicación RT - Inmediatamente después RT - Cada 4 meses después RT	- No hay diferencias en la calidad de vida entre los dos grupos en ninguno de los momentos de medida - La puntuación de calidad de vida en línea base se asoció con el pronóstico de la enfermedad - Deterioro estado mental a lo largo del tiempo, similar para ambos grupos

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Wang et al. (2010)	Valorar el impacto del tratamiento de PCV en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con gliomas	N= 247 pacientes con oligodendrogliomas, recién diagnosticados	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión)	Calidad de vida, específico tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Prospectivo y longitudinal, con diferentes momentos medida:	Se excluyeron del estudio los pacientes con progresión de la enfermedad
				Estado mental: MMSE	- Línea base: antes de RT - Brazo ₁ : 3, 6, 9 y 12 meses después del tratamiento - Brazo ₂ : 9 y 12 meses después de la finalización de RT	Línea base: - Calidad de vida entre ambos grupos es similar en línea base Seguimientos: - Escasa variación de la calidad de vida (cada dominio y percepción global) después de la aplicación de los tratamientos oncológicos - No hay diferencias en este constructo entre ninguno de los dos brazos en ningún momento medida - Ambos grupos: correlación positiva entre estado mental general y bienestar funcional

Tabla 30. Investigaciones de la calidad de vida en pacientes con gliomas

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Taohoon et al. (1992)	Realizar un estudio piloto para valorar calidad de vida en pacientes con gliomas de bajo grado que han recibido tratamiento oncológico	N= 14 pacientes con gliomas de bajo grado, con una media edad 46 (24-66 años)	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) y tratamiento oncológico adyuvante: RT local	- Aspectos neurológicos y cognitivos: examen neurológico y batería neuropsicológica - Malestar emocional: Escala Balance Afectivo (ABS) y POMS	Transversal. El tiempo transcurrido desde el final de tratamiento de RT oscilaba entre: 12 meses y 135 meses	- 50% percibe problemas en rendimiento cognitivo - 93% elevados niveles de ansiedad y depresión - No existe correlación entre la percepción subjetiva de problemas cognitivos y las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicológicas
Taphoorn et al. (1994)	Determinar la calidad de vida de los pacientes con gliomas de bajo grado Evaluar el impacto de la RT en este constructo	N = 42 pacientes con gliomas de bajo grado sin signos clínicos de enfermedad, divididos: G ₁ : RT G ₂ : sin RT G ₀ : 19 pacientes con linfoma no Hodgkin	Todos los pacientes con gliomas fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) G ₁ : recibió RT focal	- Aspectos neurológicos y cognitivos: examen neurológico y batería neuropsicológica - Malestar emocional: Escala Balance Afectivo (ABS) y POMS	Transversal. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica oscilaba entre: 12 meses y 147 meses. La media tiempo: 43 meses	- Los pacientes con gliomas presentaban problemas en calidad de vida: - Sensación de ahogamiento - Fatiga - Problemas de concentración, atención y velocidad del procesamiento - Hemisferio izquierdo se asoció con peor percepción de funcionamiento cognitivo - No hay diferencias en los problemas de calidad de vida entre G ₁ y G ₂ - Mayor dificultad en rendimiento funcional y menor satisfacción con calidad de vida en pacientes con gliomas, con respecto a los enfermos del G ₀

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Weitzner, Meyers & Byrne (1996)	Valoración multidimensional de la calidad de vida una vez finalizados los tratamientos adyuvante	N = 50 pacientes que habían sido tratados El 90% eran gliomas de alto grado.	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión) Tratamiento oncológico adyuvante: 72% recibió RT 84% recibió QT	- Calidad de vida general: FP-QLI - Adaptación a la enfermedad: PALS-SR	Transversal. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica oscilaba entre: 1 meses y 154 meses. La media tiempo: 30 meses	Las variables médicas no se asociaban con peor calidad de vida: diagnóstico histopatológico; localización lesión y/o tiempo desde diagnóstico - Afectación bilateral peor calidad de vida, en dominios físicos y funcionales, que si el tumor se sitúa en un único hemisferio - Algunas variables sociodemográficas se asociaban con peor calidad de vida: Mujeres peor funcionamiento social y emocional de la calidad de vida con respecto a los hombres
Giovagnoli (1999)	Valorar la calidad de vida y su relación en diferentes factores en pacientes con tumores neuroepiteliales	N= 57 pacientes con tumores cerebrales (enfermedad estable) G ₀ : 24 pacientes con enfermedad neurológica crónica	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (10 biopsia o 47 resección lesión) Tratamiento oncológico adyuvante: RT holocraneal QT: carmustina y cisplatino	- Calidad de vida: FLIC - Ansiedad: STAI y depresión: SDRS - Aspectos cognitivos: batería neuropsicológica	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el final del tratamiento de RT fue de 27 meses y de la QT 24 meses	- Variables médicas (grado de malignidad o localización lesión), género o el procedimiento quirúrgico no influyeron en calidad de vida - Correlación entre calidad de vida y rendimiento funcional, atención, ansiedad y depresión. - Ansiedad y depresión: factores predictores calidad de vida. Estos datos no se reproducen en G ₀

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Osoba et al. (1997)	Comparar la calidad de vida en pacientes recién diagnosticados de gliomas de alto grado, frente a aquellos con progresión de gliomas de alto grado	N= 105 pacientes con gliomas alto grado recién diagnosticados y gliomas alto grado en progresión	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o resección lesión) Tratamiento oncológico adyuvante: RT y QT	- Calidad de vida, específico tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20 - Actividades vida diaria: BADLI	Prospectivo, longitudinal con momentos medida: - Línea base: antes de tratamiento adyuvante - A la semana de comenzar el estudio - Cada 3 meses después del mismo	- Pacientes reciente diagnosticados presentaron un mejor funcionamiento en bienestar físico, cognitivo y de rol. - Menor número de síntomas neurológicos en pacientes recién diagnosticados, con respecto a aquellos con progresión de la enfermedad: - Problemas motores - Déficits de comunicación - Adormecimiento miembros inferiores
Bampoe et al. (2000)	Valorar la calidad de vida de acuerdo a dos diferentes tipos de tratamiento de RT en pacientes con gliomas de alto grado	N= 140 pacientes con gliomas de alto grado	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) Tratamiento oncológico adyuvante: Grupo1: RT únicamente Grupo2: RT y braquiterapia	- Calidad de vida, específica tumores cerebrales: Instrumento universidad Toronto	Prospectivo, longitudinal con momentos medida: - Línea base: antes del tratamiento de RT - Cada 3 meses después de la misma	-No hay diferencias en calidad de vida entre ambos grupos ni antes y después de tratamiento oncológico adyuvante -A lo largo del tiempo se observó un deterioro en los siguientes dominios de la calidad de vida: - Autocuidado - Lenguaje - Atención y concentración - Bienestar emocional - Bienestar físico

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Huang, Wartella & Kreutzer (2001)	Determinar relación entre las variables funcionales y de calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales en tratamiento de rehabilitación	N= 10 pacientes en régimen de tratamiento ambulatorio de rehabilitación	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía)	- Nivel funcional: FIM y KPS - Calidad de vida específica tumores cerebrales: FACT-Br - Discapacidad: DSR	Prospectivo y longitudinal, con momentos medida: - Línea base: antes de la aplicación rehabilitación neurológica - Inmediatamente al finalizar rehabilitación neurológica - Al 1 ^{er} y 3 ^{er} meses de la finalización	- Mejoría en rendimiento funcional desde el primer momento de medida hasta los 3 meses después de fin de rehabilitación - Mejoría de la calidad de vida al mes y a los tres meses tras la rehabilitación, con respecto a línea base - No hay relación entre la calidad de vida y el rendimiento funcional en ningún momento de medida
Klein et al. (2001)	Determinar la calidad de vida y el rendimiento neuropsicológico en pacientes recién diagnosticados glioma	N= 68 pacientes con gliomas (grados II, III y IV) (G ₁) N= 50 pacientes con cáncer pulmón (G ₂) G ₀ = 118 sujetos sanos	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía)	- Calidad de vida: SF-36 - Escala específica de síntomas (BN-20) - Aspectos cognitivos: batería neuropsicológica	Transversal. La valoración se realizaba de forma previa a la aplicación del tratamiento oncológico adyuvante	- G ₁ y G ₂ peor calidad de vida respecto a G ₀ - Gliomas perciben peor rendimiento respecto a pacientes con carcinoma pulmón. - G ₁ y G ₂ resultados similares en puntuaciones de pruebas neuropsicológicas - G ₁ déficits cognitivos con respecto a G ₀ como valor referencial - Pacientes con gliomas tienen un elevado número de síntomas neurológicos y neuropsicológicos, desde los primeros momentos de la enfermedad

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Reijneveld et al. (2001)	Valorar el rendimiento cognitivo y la calidad de vida en pacientes con gliomas de bajo grado	N= 48 pacientes con gliomas de bajo grado que se dividen en: G ₁ : 24 sujetos que no habían sido sometidos a cirugía, con sospecha de glioma de bajo grado G ₂ : 24 sujetos que habían sido sometidos a cirugía, con diagnóstico confirmado	Ninguno de los pacientes recibió tratamiento oncológico adyuvante	- Nivel funcional: Índice Barthel - Calidad de vida: NFSS y MOS-SF 36 - Síntomas específicos de tumores cerebrales: BN-20 - Percepción rendimiento cognitivo: Cognitive Functioning Scale (CFS) - Aspectos cognitivos: Batería neuropsicológica	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el diagnóstico oscilaba entre 4 y 5 años	- G ₂ presentaba peores puntuaciones en los siguientes dominios de la calidad de vida: salud percibida; salud mental; vitalidad y funcionamiento social - Para el resto de escalas hay una tendencia al peor rendimiento de los pacientes de este grupo, pero no alcanza la significación estadística
Pelletier et al. (2002)	Determinar la prevalencia de síntomas psicológicos Explorar la relación entre estos síntomas y CV	N= 60 pacientes con neoplasias cerebrales 86,7% total tuvo diagnóstico de glioma: - 56,7% grado III-IV - 30% glioma I-II	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia y el 90% resección lesión) Tratamiento oncológico adyuvante: 72%: RT, QT, RT+QT	- Calidad de vida, específica de tumores cerebrales: FACT-Br - Síntomas depresión: BDI	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el diagnóstico oscilaba entre 6 a más de 60 meses	- Calidad de vida de estos pacientes era similar a los datos normativos - 70% de presentaban una adecuada calidad de vida global y bienestar en cada dominio - Calidad de vida correlaciona con síntomas depresivos, fatiga y malestar emocional - Síntomas clínicos depresión eran el mejor predictor de la calidad de vida deficitaria

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Salo et al. (2002)	Recoger información del papel de determinadas variables de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales	N= 101 pacientes con sospecha de tumor cerebral	Este estudio se realizó de forma previa a la aplicación de cualquier tratamiento médico	- Calidad de vida general: Sintoner's 15 D Scale y Nottingham Health Profile	Transversal. El momento de medida se hizo de forma previa a la exéresis de la lesión	- Tamaño de la lesión: tumores pequeños (< 25ml) se asociaron con mejor calidad de vida - Lateralidad: pacientes con tumores en hemisferio derecho peor calidad de vida frente a la afectación hemisferio izquierdo - Localización: pacientes con tumores en zonas anteriores peor calidad de vida, con respecto a aquellos con lesiones en regiones posteriores - Histología: su papel estaba modulado por la lateralidad lesión. Pacientes gliomas de alto grado presentaron peor calidad de vida frente a otros tumores, si la lesión estaba hemisferio derecho
						- 9 pacientes presentaron síntomas físicos con una intensidad moderada: crisis epilépticas, náuseas, cefalea y fatiga De acuerdo a la escala tipo likert: - 11 pacientes satisfacción con calidad de vida en general y su vida familiar. - 10 pacientes estaban muy satisfechos con su apoyo social. - Baja satisfacción con el estado de salud y ocupacional
Schmidinger et al. (2003)	Valorar la calidad de vida y los daños neuropsicológicos asociados al tumor y los tratamientos aplicados	N= 13 pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado (III y IV), en situación estable de la enfermedad	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) Tratamiento oncológico adyuvante: RT focal QT variado: lomustina vs. fotemustina + dacarbazina	- Calidad de vida: Escala tipo <i>likert</i> diseñada para el estudio - Batería neuropsicológica: aspectos cognitivos	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el diagnóstico oscilaba entre 18 y 44 meses (mediana 24 meses)	- 9 pacientes presentaron síntomas físicos con una intensidad moderada: crisis epilépticas, náuseas, cefalea y fatiga De acuerdo a la escala tipo likert: - 11 pacientes satisfacción con calidad de vida en general y su vida familiar. - 10 pacientes estaban muy satisfechos con su apoyo social. - Baja satisfacción con el estado de salud y ocupacional

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Giovagnoli et al. (2005)	Comparar la calidad de vida de pacientes con recurrencia de glioma de alto grado, con respecto a otras poblaciones	Grupo ₁ : N= 94 pacientes con recurrencia gliomas alto grado Grup ₀ : (N= 48 personas sanas	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (29 pacientes biopsia o 65 pacientes craneotomía)	- Calidad de vida: FLIC - Síntomas de ansiedad: STAI - Síntomas depresión: SDPS - Rendimiento funcional: ADL - Aspectos cognitivos: batería neuropsicológica	Transversal, retrospectivo El diagnóstico de recurrencia de la enfermedad oscilaba entre un mes y doce meses	- No hay diferencias en calidad de vida en función del tiempo de recurrencia - No hay diferencias en calidad de vida entre pacientes con gliomas y con otras enfermedades neurológicas - Gliomas grado IV: peor rendimiento en calidad de vida y atención alternante - Relación importante entre calidad de vida y los factores cognitivos ($R^2= 0,59$) - Relación importante entre calidad de vida y síntomas de ansiedad y depresión ($R^2= 0,40$)
Gustaffson, Edvardsson & Ahlström (2006)	Analizar la calidad de vida y las estrategias de afrontamiento Valorar la relación que existe entre ambos constructos	N= 39 pacientes con gliomas de grado II	29 pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) Tratamiento oncológico adyuvante: RT (15 pacientes) QT (8 pacientes) 5 pacientes no aportaron información del tratamiento	- Calidad de vida general: EORTC-QLQ-C30 - Estilos de afrontamiento: Ways of Coping Questionnaire (WCOQ)	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el diagnóstico oscilaba entre 10 a 26 años	- 45% de la muestra presenta malestar en rendimiento cognitivo, emocional y funcional - Los problemas más importantes en calidad de vida fueron: fatiga y problema de sueño, dolor. - 25% percibe fallos en concentración y memoria - Menos del 50% de los pacientes pueden realizar su vida funcional de forma similar a la anterior a la enfermedad. - Elevado número de pacientes necesitan ayuda para el funcionamiento adecuado de su vida diaria.

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Mainio et al. (2006)	Determinar la relación entre estado de ánimo, calidad de vida y nivel funcional	N = 77 pacientes con gliomas y tumores benignos. 40% de la muestra total tenían gliomas	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) No se aporta información de tratamientos oncológicos adyuvante	- Calidad de vida general: Sintonen' s 15 D Scale - Síntomas depresión: BDI - Estado general: KPS	Prospectivo, longitudinal, con momentos de medida: - Línea base: antes de la cirugía - 3 y 12 meses después de la cirugía	- La calidad de vida es menor en las mujeres frente a la de los hombres, independientemente de la histología de la lesión - En todos los momentos de medida: la presencia de depresión es el mejor predictor de una mala calidad de vida
Janda et al. (2007)	Describir la calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales y familiares Comparar la calidad de vida de estos pacientes, con respecto a la población general Evaluar los factores asociados con una baja calidad de vida	N= 75 pacientes con tumores cerebrales. 37% de la muestra total tenían gliomas (bajo y alto grado)	80% muestra fue sometida a cirugía (biopsia o craneotomía) 65% recibió otros tratamientos oncológicos adyuvantes	- Calidad de vida, específico tumores cerebrales: FACT-Br - Ansiedad y depresión clínica: HADS	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el diagnóstico oscilaba 5 y más de 10 años	Los pacientes con tumores cerebrales presentaron peor calidad de vida, con respecto población general, en: funcionamiento físico, emocional, rendimiento funcional y percepción global de la vida - Edad (> 50 años) y género femenino explicaban peor calidad de vida - Síntomas de ansiedad correlacionaban con puntuación subescala de bienestar emocional - Síntomas de depresión correlacionaban con puntuación de bienestar físico y funcional

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Bosma et al. (2009)	Determinar la calidad de vida durante la enfermedad, en pacientes con gliomas de alto grado	N= 32 pacientes con gliomas de alto grado	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía)	- Calidad de vida general: SF-36 - Módulo específico para síntomas tumores cerebrales: BN-20	Prospectivo y longitudinal, con los siguientes momentos de medida: - Línea base: antes de aplicación de tratamiento adyuvante (posterior a la cirugía) - Cada cuatro meses, hasta un seguimiento de 16 meses	- Pacientes menor supervivencia (grupo ₁): mantenimiento de la calidad de vida durante los tratamientos oncológicos. Mejora la percepción global calidad de vida a los cuatro meses - Pacientes mayor supervivencia (grupo ₂): mejoría de la calidad de vida a lo largo del tiempo en los siguientes dominios: - Bienestar físico (a partir 4º mes) - Dominio social (a partir del 8º mes) - Bienestar emocional (a partir del 12º mes) - Disminución dolor (a partir del 4º mes) - Diferencias en calidad de vida entre grupo ₁ y grupo ₂ : No hay antes del tratamiento Después de tratamientos oncológicos adyuvantes: - Mejor calidad de vida en pacientes grupo ₂ en bienestar físico y funcional. - No hay diferencias en dominio emocional y social - No hay cambio a lo largo del tiempo en la escala de síntomas específicos de tumores cerebrales en ninguno de los dos grupos.
	Aclarar el valor pronóstico de la calidad de vida en pacientes con gliomas alto grado	Grupo ₁ : pacientes fallecieron en los 12 meses consecutivos al diagnóstico Grupo ₂ : pacientes que continuaban vivos 12 meses después del diagnóstico	Tratamiento oncológico adyuvante: RT focal solo RT+QT (PCV)			

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Budrukkar et al. (2009)	Valorar la calidad de vida como parte de la rutina en práctica clínica, en pacientes con tumores cerebrales	N= 243 pacientes con tumores cerebrales, que incluían gliomas, meningiomas y adenomas de hipófisis	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía)	- Calidad de vida, específica de tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20	Transversal. La valoración se realizaba de forma previa a la aplicación del tratamiento oncológico adyuvante	- Pacientes con tumores cerebrales presentaron percepción deficiente calidad vida - Pacientes con gliomas alto grado peor calidad de vida frente al resto pacientes (mayor nº síntomas y más déficits en comunicación) - Género y variables médicas (localización y tipo de cirugía) no influyen en la percepción de calidad de vida
		69% de la muestra total tenía glioma: - 40% grado III-IV - 29% glioma I-II	Tratamiento oncológico adyuvante: Régimen Stupp			

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Liu et al. (2009) ^b	Valorar la calidad de vida antes de comenzar el tratamiento quimioterapia	N= 66 pacientes con gliomas de bajo grado II	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía)	- Calidad de vida específica tumores cerebrales: FACT-Br	Prospectivo y longitudinal, con los diferentes momentos medida: Línea base: antes de la aplicación quimioterapia	Antes del tratamiento de QT: - Afectación hemisferio izquierdo: peor bienestar y peor percepción de calidad de vida global - Edad, género, histología lesión o el tipo de cirugía: no influyen en la calidad de vida - Todos los pacientes con gliomas bajo grado presentaron peor funcionamiento emocional y mejor rendimiento social, con respecto a población general
	Determinar el impacto de la quimioterapia en la calidad de vida		Tratamiento oncológico adyuvante: 12 ciclos TMZ		Al finalizar cada dos ciclos: Ciclo 2; ciclo 4; ciclo 6; ciclo 8; ciclo 10; ciclo 12	- Gliomas bajo grado presentaron mejor bienestar emocional y social frente a otros pacientes con tumores cerebrales Patrón de percepción de la calidad de vida de los pacientes a lo largo del tiempo: - Bienestar físico y social se mantienen durante aplicación QT - Bienestar funcional mejora a lo largo del tiempo - Mejoría síntomas específicos a partir del 8º ciclo - Mejoría bienestar emocional y la percepción global de la calidad de vida en el ciclo 10

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Objetivo estudio	Enfermedad	Tratamientos	Instrumentos de medida	Momentos de evaluación	Resultados de calidad de vida
Yavas et al. (2011)	Estudio unicéntrico que valora la calidad de vida y el estado mental general en pacientes con gliomas alto grado	N= 118 pacientes con gliomas de alto grado (III y IV)	82,8% fue sometida a cirugía (biopsia o craneotomía)	- Calidad de vida específica tumores cerebrales: EORTC-QLQ-C30 y módulo BN-20 - Ansiedad y depresión: HADS - Estado mental general: MMSE	Prospectivo y longitudinal, con los diferentes momentos medida: - Línea base: antes de la aplicación RT - Cada 3 meses después de RT - Al año cada seis meses desde fin RT	Antes de comenzar tratamiento de RT: - Los enfermos con gliomas de grado III y IV presentaban una calidad de vida similar Después del tratamiento RT: - Empeoramiento de la calidad de vida en todos los dominios a lo largo del tiempo y aumento de los síntomas específicos: crisis epilépticas, adormecimiento de las piernas y pérdida de peso - No hay empeoramiento de los síntomas de ansiedad y depresión a lo largo del tiempo
			Tratamiento oncológico adyuvante: Toda la muestra en régimen Stupp			

CAPÍTULO 8. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN PACIENTES CON GLIOMAS

1. Introducción

El diagnóstico de una enfermedad oncológica puede provocar reacciones emocionales negativas, tales como estado de shock, incredulidad, desesperanza, tristeza o ansiedad; así como, dificultad en la concentración y pensamientos intrusivos (Valentine, Passik & Messie, 2002), que suelen remitir espontáneamente con el transcurso del tiempo. Sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes continúan experimentando estas u otras reacciones con mayor intensidad y/o frecuencia, durante la enfermedad y los seguimientos, lo que genera un malestar clínico significativo y un empeoramiento de la calidad de vida y de su estado funcional (Miller & Massie, 2010).

El estudio de estas manifestaciones clínicas es fundamental por diferentes razones (Massie & Holland, 1987; Cruzado, 2010):

- a) Elevada prevalencia con respecto a la población general.
- b) Malestar emocional asociado a dichas manifestaciones requiere tratamiento psicológico.
- c) Dificultad en la capacidad de tolerancia de los tratamientos, incluso para continuar con ellos.
- d) Elevado consumo de recursos asistenciales al ser una de las causas más comunes de interconsulta a profesionales de Salud Mental.
- e) El impacto que genera en la calidad de vida, como se ha detallado en el capítulo anterior, sino también por otras razones.

Los estudios de prevalencia en población oncológica general arrojan mayores porcentajes de trastornos psicopatológicos respecto a los informados en la población general (en torno al 4% de trastornos mentales) (American Psychiatric Association; APA, 2013), con cifras que oscilan entre el 24% y el 47% (Derogatis et al., 1983; Massie & Holland, 1987; Prieto et al., 2002; Gil et al.,

2008) (Ver Tabla 33). La mayor parte de autores coinciden en señalar que los más frecuentes son los trastornos adaptativos mixtos, que se sitúan en torno al 31% para pacientes hospitalizados (Carroll, Kathol, Noyes, Wald & Clamon, 1993) y el 26% aquellos en situación ambulatoria (Grassi, Travado, Moncayo, Sabato & Rossi, 2004), frente al 5-20% de la población general (APA, 2013). Como puede observarse en la Tabla 33, el 85% de los pacientes oncológicos presentaban trastornos psicopatológicos con síntomas clínicos de ansiedad y depresión (trastornos adaptativos mixtos, trastorno de depresión mayor y trastornos de ansiedad); considerándose las manifestaciones clínicas más prevalentes y con mayor impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes (Nordin, Berglund, Glimelius & Sjöden, 2001).

Tabla 33. Prevalencia de los trastornos psicopatológicos población oncológica (Derogatis et al., 1983)

	Número casos	Porcentaje	
Casos sin trastornos psicopatológicos	114	53%	
Casos con trastorno psicopatológico	101	47%	
Tipos de trastorno (Manual Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales, 3ª edición)		Porcentaje muestra total	Porcentaje muestra psicopatológica
Trastorno adaptativo mixto	69	32%	68%
Trastorno de depresión mayor	13	6%	13%
Trastornos de ansiedad	4	2%	4%
Trastornos de la personalidad	7	3%	7%
Trastorno mental orgánico	8	4%	8%

1.1. Consideraciones previas de la ansiedad y depresión

La ansiedad se puede considerar como una respuesta normal o esperable a la percepción de amenaza que conlleva el diagnóstico de cáncer. Sin embargo, esta reacción se convierte en patológica si se cumple alguno de los siguientes criterios: a) el miedo y las sensaciones fisiológicas que la conforman, se mantiene la mayor parte del tiempo durante dos semanas; b) interfieren o impiden el funcionamiento diario del paciente, y c) supone una activación fisiológica y cognitiva desproporcionada e independiente al peligro actual (Noyes, Holt & Massie, 1998; Levin & Alici,

2010). Así, la ansiedad puede aparecer bajo distintas modalidades sintomáticas, que configurarán diferentes trastornos en función del conjunto de síntomas, intensidad, frecuencia y duración de los mismos, tal y como se recoge en el DSM-5 (APA, 2013). En pacientes con cáncer, Holland & Rowland (1989) señalaron que la ansiedad podía aparecer tanto en momentos de crisis (momento del diagnóstico o la aplicación de los tratamientos), como en periodos de transición (realización de pruebas diagnósticas, espera de los resultados de éstas o de los tratamientos).

Por otra parte, la depresión es otra de las respuestas emocionales negativas más frecuentes en esta población al producirse diferentes situaciones de pérdida por la propia enfermedad y los tratamientos. Al igual que la ansiedad, la severidad de sus síntomas, el grado de sufrimientos de los pacientes y su interferencia en la vida diaria, marcarán su naturaleza patológica. Para realizarse el diagnóstico de depresión clínica, dentro de los trastornos del estado de ánimo en el DSM-5 (APA, 2013), debe cursar con: estado de ánimo depresivo y con pérdida del interés o de la capacidad de placer, durante un periodo de dos semanas generando un cambio respecto a la actividad previa.

2. Ansiedad y depresión en pacientes con gliomas

Diversos autores indican que los tumores del SNC representan un factor de riesgo adicional en el desarrollo de manifestaciones clínicas psicopatológicas, relativas a la depresión clínica, ataques de pánico u otros trastornos de ansiedad, así como trastornos mentales orgánicos o delirantes (Wellisch et al., 2002; Andrewes et al., 2003; Mainio et al., 2003; Mainio et al., 2005^a). En este sentido, Massie, Lloyd-Williams, Irving & Miller (2010) afirmaron que entre el 41 y el 93% de pacientes con tumores cerebrales mostraban síntomas psicopatológicos, siendo la depresión clínica el trastorno más prevalente en estos pacientes.

Sin embargo, los datos de prevalencia de los síntomas clínicos de depresión y ansiedad varían enormemente de unos estudios a otros, como se refleja en la Tabla 34. La prevalencia de

Episodios Depresión Mayor oscila entre 8% (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Brown et al., 2006) y el 40% (Wellisch et al., 2002; Arnold et al., 2008), llegándose a observar síntomas depresivos, que provocan malestar clínico, en el 90% de los pacientes recientemente intervenidos de la lesión neoplásica (Litofsky et al., 2004; Fox, Lyon & Furace, 2007). Los posibles motivos de esta disparidad en los datos radican principalmente en los criterios utilizados para determinar su presencia, el momento de la valoración y los instrumentos de medida aplicados, pudiendo subestimarse la sintomatología por parte de los profesionales sanitarios o confundirse con las manifestaciones propias de la enfermedad oncológica.

En pacientes con tumores cerebrales, es necesario diferenciar los síntomas depresivos con respecto a la apatía como manifestación directa de la propia enfermedad, hecho que no es posible si se consideran únicamente los criterios diagnósticos aportados por la APA (2013), tal y como indicaron diferentes autores (Kaplan & Miner, 2000; Pangilinan, Kelly & Pangilinan, 2007). En este sentido, los síntomas depresivos pueden incluir tristeza, desesperanza, sentimiento de inutilidad y culpa, pérdida de autoestima y problemas de concentración (Pangilinan, Kelly & Pangilinan 2007; Litofsky & Resnick, 2009). Por el contrario, la apatía provocada por un daño directo en estructuras mediales frontales, se caracteriza por la dificultad para sentir una emoción y para experimentar interés, sin evidenciarse sufrimiento emocional (Valentine, Passik & Massie, 2002; Wellisch et al., 2002).

Por su parte, la ansiedad en pacientes con tumores cerebrales ha sido objeto de estudio en un menor número de investigaciones, fluctuando los datos de prevalencia sobre sus síntomas clínicos de forma importante (Tabla 34). D'Angelo et al. (2008) observaron que el 62% de los pacientes con tumores cerebrales presentaba síntomas clínicos de ansiedad de forma previa a la cirugía, manteniéndose este porcentaje clínico en los siguientes doce meses posteriores a dicha resección. Otros autores (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Pringle, Taylor & Whittle, 1999) informaron de porcentajes menores de ansiedad clínica, entre el 11 y 16%, en los meses posteriores a la resección quirúrgica. Específicamente Kilbridge, Smith & Grant (2007) valoraron

los principales temores y respuestas cognitivas de ansiedad en pacientes con gliomas después de la cirugía, mediante una entrevista clínica semiestructurada, señalando que el 58% presentaba temor clínico a la recurrencia de la enfermedad y el 35% a los efectos adversos del tratamiento de radioterapia.

En general, los datos obtenidos en la literatura arrojan una mayor prevalencia de síntomas clínicos de ansiedad y depresión en estos pacientes, con respecto a otras poblaciones oncológicas (6%-24%) (Sellick & Crooks, 1999; Gil et al., 2008) y a otras patológicas médicas crónicas (15-30%) (Evans, 1993). Este hecho puede deberse a que los síntomas de ansiedad y depresión se explican como respuestas a la situación vital estresante vivida y como respuestas provocadas por el propio tumor y/o los tratamientos (Mainio et al., 2005)^{a,b} o incluso a la combinación de ambas circunstancias (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Giovagnoli, 1999; Litofsky et al., 2004; Fox, Lyon & Farace, 2007; Pangilinan, Kelly & Pangilinan, 2007; Litofsky & Resinck, 2009).

Diversos autores (Pelletier et al., 2002; Pace & Pompili, 2005; D'Angelo et al., 2008; Díaz et al., 2009) consideraron que la elevada frecuencia de síntomas de ansiedad y depresión respecto a otras localizaciones, podría explicarse por:

- 1.- Complejidad de la situación que viven estos pacientes.
- 2.- Manifestaciones directas del daño orgánico producido por la propia lesión.

En relación a la complejidad de la situación, el diagnóstico de un tumor cerebral puede asociarse con respuestas más intensas de temor, sentimientos de desesperanza y pérdida. Diversos autores (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Pelletier et al., 2002; Wellisch et al., 2002; Díaz et al., 2009) han recogido las características específicas que pueden desencadenar una mayor frecuencia de manifestaciones clínicas de ansiedad y depresión en estos pacientes: a) diagnóstico de una lesión en el cerebro; b) periodo de incertidumbre respecto al diagnóstico y tratamientos; c) miedo a la cirugía y/o la anestesia; d) déficits o secuelas

a nivel neurológico y cognitivo; e) hospitalización de larga duración; f) miedo a la aparición de crisis epilépticas; g) dificultad en las relaciones sociales o aislamiento; h) pérdida de independencia y/o autonomía, e i) expectativa de vida limitada.

En este sentido, DieTrill (2003) indicó que los tumores cerebrales son, junto con las patologías cardíacas, las lesiones que se asocian con mayor número de respuestas de ansiedad, debido al temor de las secuelas neurológicas y cognitivas de la propia enfermedad y del procedimiento quirúrgico.

En relación al daño orgánico, la afectación de determinadas estructuras cortico-subcorticales, que se detallará más adelante, parece generar síntomas de ansiedad y depresión específicos, o producir una mayor frecuencia e intensidad de los mismos. Asimismo, la alteración en el metabolismo de diferentes neurotransmisores, las alteraciones químicas (infecciones sistémicas, desequilibrio electrolitos) y el desarrollo de encefalopatía metabólica podrían provocar un mayor número de síntomas clínicos de depresión (Valentine, Passik & Massie, 2002; Wellisch et al., 2002). En este sentido, se ha puesto de manifiesto que la alteración en el metabolismo de algunos neurotransmisores como la serotonina y la norepinefrina, a nivel frontal y/o límbico se puede asociar con un mayor número y mayor severidad de la sintomatología depresiva (Lezak, 1995; Ressler & Nemeroff, 2000; Nemeroff, 2002).

3. Curso y evolución de la ansiedad y depresión

De forma previa al diagnóstico anatomopatológico, es decir, antes de la exéresis quirúrgica del tumor, se observan datos dispares de las manifestaciones clínicas de depresión con resultados que oscilan entre el 2,5% (Mainio et al., 2005)^a y el 35% (Mainio et al., 2005)^b. Como se refleja en la Tabla 34, los menores porcentajes de depresión se obtuvieron en estudios en los que se utilizaron entrevistas clínicas diagnósticas, con respecto a aquellos en los que se aplicaron cuestionarios auto-administrados de síntomas clínicos.

Por otra parte, la información sobre la evolución de los síntomas clínicos de la depresión no es concluyente, ya que algunos autores observaron una disminución de estos a partir de la semana posterior a la cirugía (Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Mainio et al., 2005^b), mientras que otros evidenciaron un mantenimiento o aumento de los mismos a lo largo del tiempo (Litofsky et al., 2004; D'Angelo et al., 2008):

- Al mes de la cirugía, existe un acuerdo respecto a los porcentajes de estas manifestaciones, que se sitúan en torno al 20% (Kilbridge, Smith & Grant, 2007; D'Angelo et al., 2008).
- A los seis meses, se observa una elevada variabilidad en los datos hallados que oscila entre el 15% (Anderson, Taylor & Whittle, 1999) y el 90% (Litofsky et al., 2004).
- A los doce meses, D'Angelo et al. (2008) indicaron que el 45% de los pacientes presentaban síntomas clínicos de depresión (Tabla 34), declarando que se produjo un aumento de los mismos con respecto a la medida de los seis meses posteriores a la cirugía (38,8%).

A pesar de la falta de acuerdo sobre la prevalencia de las manifestaciones de la depresión o de la evolución de las mismas en el tiempo, se puede señalar que sus porcentajes son elevados desde los primeros momentos de la enfermedad y generan un importante malestar emocional. Además, los síntomas clínicos de depresión se definen como el mejor factor predictor de una baja calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales (Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2006) y se asocian con problemas en las dimensiones físicas y funcionales de la calidad de vida (Janda et al., 2007), así como con déficits en diferentes funciones cognitivas (Irle, Peper, Wowra & Kunze, 1994; Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Wellisch et al., 2002).

Respecto a las manifestaciones clínicas de la ansiedad, se han observado mayores porcentajes antes de la realización de la cirugía en comparación a la depresión, fluctuando entre 30% (Pringle, Taylor & Whittle, 1999) y 62% (D'Angelo et al., 2008). Los datos sobre su evolución

después de la resección quirúrgica, en estudios prospectivos, son escasos aunque la mayor parte de los autores observaron una disminución de los mismos, a cifras inferiores al 16% entre la primera semana (Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Mainio et al., 2003) y los seis meses después de la cirugía (Anderson, Taylor & Whittle, 1999). Por el contrario, en un único estudio se informó del mantenimiento del porcentaje de síntomas de ansiedad tanto a los seis como a los doce meses después de la cirugía, con datos en torno al 60% (D'Angelo et al., 2008).

En resumen, los datos hallados muestran una menor prevalencia de los síntomas clínicos de ansiedad frente a los de depresión después de la cirugía, asociándose con una disminución del rendimiento funcional (Kilbridge, Smith & Grant, 2007) y con alteraciones en diversas funciones cognitivas (Anderson, Taylor & Whittle, 1999).

Por otro lado, los resultados hallados en investigaciones transversales ponen de manifiesto la presencia de porcentajes elevados de síntomas clínicos de ansiedad y depresión años después del diagnóstico y de la finalización de los tratamientos oncológicos (Taphoorn et al., 1992; Pelletier et al., 2002; Wellisch et al., 2002; Andrewes et al., 2003; Janda et al., 2007; Arnold et al., 2008). Aunque estos estudios no permiten valorar la evolución de estas manifestaciones en el tiempo, como los anteriores, sí que revelan que la interferencia de estos síntomas clínicos en la calidad de vida y el malestar emocional que producen no se limita exclusivamente a los momentos de aplicación de los tratamientos oncológicos.

Tabla 34. Datos de prevalencia de síntomas clínicos de ansiedad y depresión en pacientes con tumores cerebrales

Autor y año	Objetivo y diseño estudio	Descripción muestra	Evaluación depresión/ansiedad	Resultados más relevante
Irie et al. (1994)	Estudio longitudinal y prospectivo. Los momentos de medida fueron: antes de la cirugía, inmediatamente después, seguimientos meses posteriores	Patología: tumores cerebrales, tanto benignos como malignos	Escala auto-administrada que valoran la frecuencia e intensidad de síntomas clínicos depresión y ansiedad	Después de la cirugía: Pacientes con lesiones en zona frontal-ventral y en lóbulo temporal presentaron mayores síntomas de ansiedad y depresión, con respecto a otras localizaciones
	- Clarificar el papel de determinadas áreas corticales y en los síntomas clínicos de depresión - Determinar el papel de variables de la enfermedad en la depresión	Comparación resultados con pacientes con otras patologías y grupo control (personas sanas)	Batería neuropsicológica	Relación entre deterioro cognitivo y síntomas clínicos de ansiedad y depresión
Anderson, Taylor & Whitte (1999)	Estudio transversal y retrospectivo. La media tiempo transcurrido desde cirugía fue de 6 meses: - Determinar la frecuencia ansiedad y depresión clínica en pacientes con tumores cerebrales - Conocer la relación entre estos síntomas y los factores físicos y rendimiento cognitivo	Patología: gliomas y meningiomas Rango edad: 16- 65 años. Todos los pacientes habían sido tratados con cirugía El 63% habían recibido al menos un tipo de tratamiento adyuvante tumor cerebral	Entrevista semi-estructurada Ansiedad: Clinical Scale Anxiety (Snaith et al., 1982) Depresión: Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1967) Ansiedad-Depresión: HADS Índice Barthel Breve batería neuropsicológica Instrumentos con adecuados criterios psicométricos	11% presentaba ansiedad clínicos 15% presentaba depresión patológica Relación entre síntomas psicopatológicos y deterioro físico Relación entre síntomas psicopatológicos y deterioro cognitivo

Autor y año	Objetivo y diseño estudio	Descripción muestra	Evaluación depresión/ansiedad	Resultados más relevante
	Estudio prospectivo, longitudinal. Los momentos de medida fueron: antes de la cirugía y una semana después de la misma	Patología: gliomas, meningiomas y metástasis cerebrales	Escala autoadministrada que valoran la frecuencia e intensidad de síntomas clínicos:	Antes de la cirugía 30% y el 16% presentaban ansiedad clínica y depresión clínica respectivamente
Pringle, Taylor & Whittle (1999)	<ul style="list-style-type: none">- Evaluar de forma prospectiva ansiedad y depresión pacientes tumores cerebrales- Valorar el efecto de la resección tumoral en estos síntomas emocionales- Determinar la relación entre variables médicas/sociodemográficas y ansiedad y depresión	Edad de la muestra entre 17-79 años Grupo control: pacientes lesión medular que se van a someter a cirugía lumbar	Ansiedad-Depresión: HADS	Después de la cirugía disminución de los síntomas clínicos: Ansiedad: se reduce hasta el 16% pacientes tumores cerebrales Depresión: se reduce hasta el 6% pacientes tumores cerebrales Afectación hemisferio izquierdo en mujeres se asocia con mayor grado de ansiedad y depresión clínicas
	Estudio transversal, con un período desde el diagnóstico de 6 a más de 60 meses	Patologías: gliomas y lesiones benignas	Escalas autoadministradas para valorar la calidad de vida y la intensidad y frecuencia de síntomas clínicos:	40% de la muestra presentaba síntomas clínicos de depresión después de los tratamientos, desde seis meses después hasta años
Pelletier et al. (2002)	<ul style="list-style-type: none">- Determinar la prevalencia de depresión, fatiga, estrés emocional y cuestiones existenciales.- Valorar la interacción de estos síntomas- Analizar la relación entre estas variables y factores relativos a la calidad de vida, médicos y sociodemográficos	90% recibió cirugía para la exéresis del tumor 28% no recibió tratamiento adyuvante (ni RT ni QT)	Calidad de vida: FACT-G y Br. Depresión: Beck Depression Inventory Second Edition (BD-II; Beck, Steer y Brown, 1996)	La puntuación media de la muestra fue de 11,1 (D.E.: 7,4) La presencia de los síntomas clínicos depresión, constituyeron el mejor predictor de una mala calidad de vida
Wellisch et al. (2002)	Estudio transversal y retrospectivo. Todos los pacientes habían sido tratados cirugía y/o radioterapia. En el momento del estudio ningún paciente recibía tratamiento oncológico	Patología: neoplasias benignas y malignas cerebrales La edad media de los pacientes fue de 43,2 (18-76 años)	Entrevista clínica semi-estructurada de acuerdo a criterios diagnósticos DSM-IV depresión (APA, 1994) Batería neuropsicológica	28% de la muestra total cumplía criterios diagnósticos de trastorno de Depresión Déficits cognitivos más frecuentes: <ul style="list-style-type: none">- 60% presentaba lentitud psicomotora- 55% mostraba fallos en atención sostenida- 41% exhibía alteraciones en memoria inmediata Las variables que predicaban trastorno depresión: localización frontal, pérdida de apatía e historia previa psicopatológica
	<ul style="list-style-type: none">- Determinar la presencia de Trastorno Depresión Mayor en pacientes con tumores cerebrales- Analizar la morbilidad psicológica, valorando la relación entre síntomas psiquiátricos y funcionamiento cognitivo	Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente para resección lesión. El 73% recibió al menos un tratamiento oncológico adyuvante		

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autor y año	Objetivo y diseño estudio	Descripción muestra	Evaluación depresión/ansiedad	Resultados más relevante
Andrewes et al. (2003)	Estudio transversal y retrospectivo, con un rango de tiempo entre 3 y 18 meses después de la cirugía - Determinar los problemas sociales y emocionales de pacientes con tumores cerebrales	Patología: gliomas, meningiomas y otros tumores Edad media pacientes tumores cerebrales: 42 años (D.E.: 12 años) Grupo control: personas sanas sin enfermedad Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía para resección del tumor cerebral	Escala creada para valora problemas específicos sociales y emocionales: Emotional and Social Dysfunction Questionnaire (ESDQ; Andrewes et al., 2001)	Los pacientes con gliomas presentaban mayor número de síntomas emocionales clínicos, con respecto al grupo control Los pacientes con gliomas referían mayor intensidad del síntoma apatía, con respecto a los pacientes con meningioma Afectación lóbulo temporal-frontal se asocia con mayor número de síntomas desesperanza, fatiga y apatía, a los 3 y 18 meses posteriores a la cirugía
Mainio et al. (2003)	Estudio longitudinal y prospectivo, con tres momentos de medida: precirugía, tres meses después y un año después - Valoración de los niveles de ansiedad, a lo largo de la enfermedad, así como, determinar si este trastorno está asociado a lateralidad tumor - Determinar el papel de variables clínicas y sociodemográficas en los niveles de ansiedad	Patología: tumores cerebrales, tanto benignos como malignos La media edad: mujeres fue 49 (D.E.: 14) y hombres 48,2 (D.E.: 12,6) Todos los pacientes fueron intervenidos, para la resección del tumor cerebral	Escala auto-administrada que valora la frecuencia e intensidad de síntomas de ansiedad: Crown-Crisp Experiential Index (Crown, 1974)	Antes cirugía: pacientes afectación hemisferio derecho mayores niveles ansiedad clínica, con respecto al hemisferio izquierdo Después cirugía: disminución de los síntomas ansiedad pacientes con gliomas hemisferio derecho Ansiedad en pacientes tumores hemisferio izquierdo, se mantienen durante el estudio
Litofsky et al. (2004)	Estudio longitudinal y prospectivo. Momentos de medida: después de la cirugía, a los tres y seis meses - Descripción de los síntomas depresivos en pacientes con gliomas - Determinar los factores de riesgo de este trastorno psicopatológico - Conocer el papel predictor de la depresión en la supervivencia	Patología: gliomas de alto grado (III-IV) Edad media muestra: 55 años Todos los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica. El 15% de la muestra era la segunda vez que la recibía	Cumplimiento de criterios diagnósticos DSM-IV para depresión: observación de un médico en cada momento de medida Preguntas específicas: presencia de bajo estado de animo Instrumento de Calidad de vida: SF-36	SF-36: 90% inmediatamente después de la cirugía refiere depresión Iguales porcentajes a los tres y seis meses (94% y 90%) Criterios diagnósticos DSM-IV 15% inmediatamente después de la cirugía tiene depresión 22% y 21% a los tres meses y seis meses, respectivamente

Autor y año	Objetivo y diseño estudio	Descripción muestra	Evaluación depresión/ansiedad	Resultados más relevante
Mainio et al. (2005) ^a	Estudio transversal. El momento de valoración es la semana previa a la cirugía - Determinar el papel predictor de la depresión clínica en la supervivencia de los pacientes con tumores cerebrales	Patología: neoplasias benignas y malignas cerebrales Edad media mujeres 45 años (D.E.: 11,7) y hombres 48 años (D.E.: 11,2) Todos los pacientes fueron intervenidos de forma quirúrgica para resección del tumor o diagnóstico del mismo	Entrevista semi-estructurada con criterios diagnósticos para depresión DSM (APA, 1994) Depresión: Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II; Beck, Steer y Brown, 1996)	La prevalencia de depresión oscilaba entre 2,5%-15,4% Los pacientes que recibieron resección completa, presentaron menor prevalencia inicialmente Mayor porcentaje depresión en pacientes con resección parcial o biopsia
Mainio et al. (2005) ^b	Estudio prospectivo, longitudinal. Los momentos de medida fueron: antes de la cirugía, tres y doce meses después de la misma - Valorar los cambios en la incidencia depresión a lo largo de la enfermedad, así como la severidad de la misma y el estado funcional de los pacientes con tumor cerebral - Determinar el papel de las variables sociodemográficas en la aparición de depresión en estos pacientes	Patología: neoplasias benignas y malignas cerebrales Edad media mujeres 45 años (D.E.: 11,7) y hombres 48 años (D.E.: 11,2) Todos los pacientes fueron intervenidos de forma quirúrgica para resección del tumor o diagnóstico del mismo	Escala autoadministrada que valoran la frecuencia e intensidad de síntomas clínicos: Depresión: Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II; Beck, Steer y Brown, 1996) Crown-Crisp Experiential Index (Crown, 1974)	Depresión antes cirugía: 35% de los pacientes presentaban criterios diagnósticos depresión Disminución significativa a los tres meses y al año, de las puntuaciones medias del BDI Factores asociados con mayor riesgo depresión: historia psicopatológica previa y estado funcional deteriorado
Mainio et al. (2006)	Estudio longitudinal y prospectivo, con tres momentos de medida: antes de la cirugía, tres y doce meses después de la misma - Esclarecer la relación entre depresión y calidad de vida, así como nivel funcional en pacientes con tumores cerebrales	Patología: gliomas y tumores benignos. 40% de la muestra total tenían gliomas Edad media mujeres 45 años (D.E.: 11,7) y hombres 48 años (D.E.: 11,2)	Depresión: Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II; Beck, Steer y Brown, 1996) Crown-Crisp Experiential Index (Crown, 1974) Calidad de vida: Sintonen's 15 D scale (Sintonen, 2001)	La calidad de vida es menor en las mujeres con respecto a los hombres, de forma independiente a naturaleza histológica lesión La presencia de depresión es el mejor predictor de una mala calidad de vida
	Estudio transversal y retrospectivo. Tiempo desde el diagnóstico abarca desde menos de 5 años hasta más de 10 años	Patología: gliomas y tumores benignos (37% gliomas bajo y alto grado)	Escala auto-administrada que valoran la frecuencia e intensidad de síntomas clínicos:	30% ansiedad clínica y 17% depresión clínica, años después de los tratamientos Síntomas de ansiedad correlacionaban con puntuación

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autor y año	Objetivo y diseño estudio	Descripción muestra	Evaluación depresión/ansiedad	Resultados más relevante
Janda et al. (2007)	<ul style="list-style-type: none">- Describir la calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales y familiares- Comparar la calidad de vida de estos pacientes, con respecto a la población general- Evaluar los factores asociados con una baja calidad de vida	54% muestra tenía menos de 50 años 80% muestra total fue intervenida quirúrgicamente 65% recibió otros tratamientos oncológicos adyuvantes	Ansiedad-Depresión: HADS Calidad de vida: FACT-G y módulo específico de tumores cerebrales (Br)	subescala de bienestar emocional del FACT Síntomas de depresión correlacionaban con puntuación de bienestar físico y funcional del FACT
Kilbridge, Smith & Grant (2007)	Longitudinal y prospectivo, con tres momentos medida: después de la cirugía, 3 semanas después y antes de comenzar tratamiento RT <ul style="list-style-type: none">- Valorar la frecuencia, intensidad y los factores causales de la ansiedad y depresión de pacientes con tumores cerebrales, en los momentos posteriores al diagnóstico	Patología: gliomas La edad media: 55 años (22-80 años) Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía para resección del tumor cerebral	Escala autoadministrada que valoran la frecuencia e intensidad de síntomas clínicos: Ansiedad-Depresión: HADS Entrevista semiestructurada para seguimiento telefónico que recogía intensidad y frecuencia de ansiedad y depresión	Ansiedad: Después de la cirugía: 13% síntomas clínicos Antes de la RT: 22% síntomas clínicos La ansiedad clínica es más frecuente en pacientes jóvenes. La presencia de estos síntomas no están relacionados con cambios en el estado funcional Depresión: 20% presentaban depresión clínica en algún momento después de la cirugía y antes de comenzar RT El factor predictor de la depresión es la historia previa de este trastorno psicopatológico
Arnold et al. (2008)	Estudio transversal, retrospectivo. El tiempo desde el diagnóstico oscilaba entre: menos de 3 meses o más de 24 meses <ul style="list-style-type: none">- Analizar la prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de depresión en pacientes con tumores cerebrales- Determinar la relación entre factores clínicos y sociodemográficos con los síntomas psicopatológicos en pacientes tumores	Patología: gliomas. 73% total eran pacientes con gliomas alto grado. La presencia de deterioro cognitivo era criterio de exclusión Media edad: 43 años (D.E.: 11,4 años) Todos los pacientes fueron intervenidos previamente para resección del tumor	Cuestionario aplicado por los profesionales para el diagnóstico de depresión y de ansiedad generalizada con criterios diagnósticos DSM-IV (APA, 1994): Formato abreviado: PRIME-MD (Spitzer, Kroenke y Williams, 1999)	41% cumplía criterios diagnósticos depresión 48% cumplía criterios diagnósticos ansiedad generalizada Factores asociados con mayor riesgo ansiedad y depresión clínica: - Género femenino, historia previa psicopatológica y gliomas de alto grado.
	Estudio longitudinal y prospectivo: antes de la cirugía y medidas repetidas hasta doce meses después <ul style="list-style-type: none">- Descripción de ansiedad y depresión en pacientes	Edad entre 20-80 años Tumores cerebrales: Gliomas y lesiones benignas	Escalas autoadministradas que valoran la frecuencia e intensidad de síntomas clínicos	62% niveles de ansiedad clínicos antes de la cirugía. Se mantiene estos niveles en los siguientes momentos medida

Autor y año	Objetivo y diseño estudio	Descripción muestra	Evaluación depresión/ansiedad	Resultados más relevante
D'Angelo et al. (2008)	tumores cerebrales, a lo largo de la enfermedad. - Determinar el curso de estos síntomas clínicos. - Analizar la relación entre variables médicas y sociodemográficas y estos síntomas.	Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía para la lesión cerebral	Ansiedad: State-Trait Anxiety Inventory Spielberger, Gorsuch, Lushene (1983) Depresión: Escala autoadministrada depresión de Zung (Zung, 1965)	9,7% síntomas depresión antes de la cirugía. Aumento significativo ($p<,0001$) de la prevalencia de este trastorno en las medidas posteriores a la cirugía: 27,7% al mes; 36,1% a los 3 meses; 38,8% a los 6 meses; 44,4% al año Mayor número de síntomas de depresión y ansiedad en mujeres, con respecto a los hombres después de la intervención quirúrgica
Díaz et al. (2009)	Estudio transversal. El momento de valoración es la semana previa a la cirugía - Concretar los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con tumores cerebrales, en función de la información que poseen sobre la enfermedad, tratamiento y pronóstico	Patología: gliomas de alto grado, que iban a recibir cirugía para resección del tumor o diagnóstico histológico del mismo Edad media: 60 años (45-81 años)	Escala auto-administrada que valoran la frecuencia e intensidad de síntomas clínicos: Ansiedad-Depresión: HADS	Resultados: - Puntuación media de ansiedad: 7,96 (D.E.: 3,8) - Puntuación media de depresión: 3,15 (D.E.: 2,34)

4. Factores asociados a síntomas de ansiedad y depresión

En la literatura revisada se recogen una serie de factores que podrían influir en la prevalencia de los síntomas clínicos de ansiedad y depresión en pacientes con tumores cerebrales. Sin embargo, no existe un claro consenso sobre el papel que ejerce en la aparición y evolución de dichos síntomas, debido a la falta de concordancia en los resultados de las investigaciones revisadas (Tabla 35). Entre los más relevantes se hallan los factores relativos al paciente, al tumor y a los tratamientos.

Tabla 35. Factores relacionados con los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con gliomas

Factor	Relación depresión	Relación ansiedad
Paciente		
Historia psicopatológica previa	Dudosa (parece que si en gliomas de alto grado)	Dudosa
Género	Dudosa (parece que si en gliomas de bajo grado)	Dudosa (parece que si en gliomas de bajo grado)
Edad	No	No
Estado civil	No	No
Tumor		
Lateralidad	Dudosa (parece que si en gliomas de bajo grado)	Dudosa
Lóbulo afectado	Dudosa	Dudosa
Naturaleza histológica	No	No
Tamaño lesión	Si	No estudios
Tratamiento oncológico y de soporte		
Cantidad de resección quirúrgica	No	No
Tratamiento de radioterapia	No	No
Tratamiento de quimioterapia	Dudoso	No
Tratamiento antiepileptógeno	No	No
Corticoterapia	Dudoso	Dudoso
Otros factores		
Calidad de vida	Si	Si
Deterioro cognitivo	Si	Si

Tabla modificada de Rooney, Carson & Grant (2011)

4.1. Relativos al paciente

Entre los factores de la propia persona, la historia psicopatológica previa se asocia con una mayor prevalencia de ansiedad y depresión en estos pacientes, considerándose el más relevante de los estudios revisados (Mainio et al., 2005^b; Arnold et al., 2008; D'Angelo et al.,

2008). Sin embargo, estos datos no fueron reproducidos en otros estudios (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Wellisch et al., 2002) al no evidenciarse una mayor frecuencia o intensidad de los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con historia psicopatológica previa. En este sentido, Rooney, Carson & Grant (2011) indicaron que la ausencia de consenso en los datos puede deberse a las diferentes definiciones utilizadas para la misma variable, además de las diversas formas de medir y recoger la información relativa a ésta.

Otro de los factores más analizado en este ámbito hace referencia al género del paciente observándose resultados a favor y en contra de los datos relativos a la población general, en la que se estima el doble de prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión en mujeres con respecto a los hombres (APA, 2013). En este sentido, Irle et al. (1994), Beadles (2006), Arnold et al., (2008) y D'Angelo et al. (2008) fueron algunos de los autores que obtuvieron una mayor frecuencia de síntomas de ansiedad y depresión en el género femenino, con respecto al masculino. Beadles (2006) señaló que en el análisis de regresión realizado a 85 pacientes con gliomas de alto grado, el género era una variable explicativa de los niveles de depresión y que los hombres presentaban una menor probabilidad de padecer síntomas depresivos que en las mujeres.

En otros estudios se evidenciaron más síntomas de ansiedad y depresión en mujeres en asociación con otras variables, como por ejemplo la localización de la lesión o el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Mainio et al., 2005^{a,b}). De esta forma, el género tendría un papel modulador en dichas manifestaciones clínicas. Pringle, Taylor & Whittle (1999) señalaron que las mujeres con afectación hemisférica izquierda presentaban más síntomas de ansiedad y depresión, con respecto a los hombres con la lesión en el mismo hemisferio; resultados que no se mantenían cuando el tumor afectaba el hemisferio derecho. Por su parte, Mainio et al. (2005)^{a,b} informaron que antes de la cirugía no había diferencias en las puntuaciones obtenidas en el cuestionario que valoraba depresión en función del género de la

muestra; y posteriormente observaron una mayor disminución de estas puntuaciones en los hombres a los tres y doce meses con respecto a las mujeres.

Por el contrario, diferentes autores (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Pelletier et al., 2002; Litofsky et al., 2004; Brown et al., 2006; Mainio et al., 2006; Díaz et al., 2009) obtuvieron datos opuestos a los presentes en población general, al no evidenciar diferencias significativas en la frecuencia/intensidad de los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo al género en pacientes con gliomas. Así, Rooney Carson & Grant (2011) indicaron que el efecto del tumor en la presencia de síntomas de ansiedad y depresión podría ser mayor que el efecto asociado al género, lo que conlleva que no existan diferencias entre hombres y mujeres con gliomas.

En último lugar, no se han observado diferencias en la frecuencia o severidad de las manifestaciones clínicas de ansiedad y/o depresión en pacientes con gliomas, de acuerdo a otras variables sociodemográficas como por ejemplo la edad, su estado civil o su situación laboral, datos contrarios a los reportados en la población general.

4.2. Relativos a la enfermedad

En la literatura científica se hace referencia a que determinadas características del tumor cerebral y su localización (hemisferio y lóbulo), pueden asociarse con una mayor prevalencia o intensidad de los síntomas clínicos de ansiedad y depresión, tal y como se detalla a continuación.

4.2.a) Hemisferio

Esta variable junto con el lóbulo afectado, ha sido una de las más estudiadas en este ámbito, aunque no existen datos concluyentes sobre la relación entre estas dos variables y los síntomas de ansiedad y depresión. Mainio et al. (2003) identificaron mayores niveles de ansiedad en pacientes con el tumor en el hemisferio derecho de forma previa a la cirugía. Estos autores plantearon que la afectación específica en el hemisferio derecho de determinados neurotransmisores, podría explicar el mayor número de manifestaciones clínicas de ansiedad.

Por contra, D'Angelo et al. (2008) indicaron que los pacientes con afectación tumoral en el hemisferio izquierdo presentaban un mayor número de síntomas de ansiedad, observándose estas diferencias únicamente al año de la cirugía. Por otra parte, Pringle, Taylor & Whittle (1999) observaron este mismo efecto únicamente en mujeres, tal y como se ha indicado previamente. Así, las mujeres con afectación hemisférica izquierda presentaban más síntomas de ansiedad, frente a aquellas con afectación del hemisferio derecho. Aunque los autores desconocían las posibles causas de estos hallazgos, se postuló que la presencia de un mayor número de déficits cognitivos por afectación del hemisferio izquierdo podría asociarse con niveles de ansiedad más elevados.

Respecto a la depresión, se mantiene la divergencia de los datos hallados ya que a pesar de que la mayor parte de autores (Irle et al., 1994; Wellisch et al., 2002; Hahn et al., 2003; Brown et al., 2006; Arnold et al., 2008) han señalado la inexistencia de relación entre el hemisferio afectado y los síntomas depresivos, en dos estudios se documentó una mayor frecuencia de estas manifestaciones cuando el tumor se localizaba en hemisferio izquierdo (Pringle, Taylor & Whittle, 1999; D'Angelo et al., 2008). De nuevo se plantea que la mayor frecuencia y/o intensidad de estas manifestaciones en pacientes con gliomas se produce como reacciones emocionales a los déficits cognitivos específicos de este hemisferio (Rooney, Carson & Grant, 2011). Así, la afectación de determinadas funciones, tales como el lenguaje puede dificultar la autonomía y provocar una mayor dependencia del medio, que a su vez se asocia a un aumento en la prevalencia de síntomas de depresión.

4.2.b) Lóbulos cerebrales

Algunos autores evidenciaron una frecuencia mayor de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con tumores localizados a nivel frontal y/o temporal (Irle et al., 1994; Mainio et al., 2005^a; Liu et al., 2009^a). En este sentido, la literatura general apunta que el daño en áreas frontales se asocia con alteraciones en el estado emocional (Valentine, Passik & Massie, 2002),

indicando que las lesiones en zonas prefrontales (cortex orbitofrontal y ventromedial) generan: cambios de la personalidad, comportamiento antisocial, desinhibición conductual, problemas de control emocional y pérdida de la espontaneidad (Meyers, Berman, Scheibel & Hayman, 1992; Damasio & Anderson, 1993). Por otra parte, el daño cerebral en áreas del lóbulo temporal, como por ejemplo la amígdala parecen jugar un papel decisivo en la conducta emocional (Le Doux, 2000; Andrewes, 2001).

Sin embargo estos datos no se reproducen en pacientes con gliomas, habiéndose hallado resultados no concluyentes sobre la relación entre el lóbulo afectado por el tumor y la presencia de síntomas de ansiedad y depresión. Para gliomas frontales, algunos autores documentaron una mayor prevalencia de episodios depresivos (Wellisch et al., 2002; Rooney, Carson & Grant, 2011) ó mayor número de síntomas de bajo estado de ánimo (desesperanza, fatiga y apatía) y de ansiedad, respecto a pacientes con lesiones en otros lóbulos (Irle et al., 1994; Andrewes et al., 2003) (ver Tabla 34). En lesiones del lóbulo temporal, Weitzner (1999) y Andrewes et al. (2003) sugirieron que la afectación de zonas con interconexiones corticales en áreas límbicas, pueden dar lugar a síntomas psicopatológicos, que incluyen manifestaciones clínicas de depresión o niveles elevados de ansiedad. Entre ellas observaron un mayor número de síntomas de desesperanza, fatiga, apatía y ansiedad. Por el contrario, un importante número de investigadores (Hahn et al., 2003; Litofsky et al., 2004; Brown et al., 2006; Arnold et al., 2008; D'Angelo et al., 2008; Rooney, Carson & Grant, 2011) no hallaron diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión en función del lóbulo afectado por el glioma.

4.2.c) Naturaleza histológica

Esta variable se ha relacionado con manifestaciones clínicas de ansiedad y depresión debido a sus diferencias en el pronóstico vital. Los diferentes autores han hipotetizado que las personas con tumores de mayor grado de malignidad, como pueden ser los gliomas de alto grado o las metástasis cerebrales, presentarían una mayor incidencia de estos síntomas

psicopatológicos. Sin embargo, los resultados hallados por la mayoría de los investigadores (Irle et al., 1994; Anderson, Taylor & Whittle; 1999; Pelletier et al., 2002; Wellisch et al., 2002; Litofsky et al., 2004; Mainio et al., 2005^{a b}; Brown et al., 2006 D'Angelo et al., 2008; Rooney, Carson & Grant, 2011) mostraban que los gliomas presentaban un riesgo similar para los síntomas de ansiedad y depresión, que otros tumores cerebrales de distinta histología.

En este sentido, D'Angelo et al. (2008) postularon que la ausencia de diferencias en estos síntomas clínicos de acuerdo a la naturaleza histológica de la lesión podría explicarse por el impacto emocional del propio tumor y el miedo a las secuelas, de forma independiente a si son benignos o malignos. De esta forma, los datos sobre ansiedad y depresión previa o inmediatamente después de la exéresis quirúrgica, podrían revelar que estas respuestas psicopatológicas se asociaban a la intervención, más que la propia naturaleza de la lesión.

Además, en los estudios que se evidenció una relación entre ansiedad y/o depresión e histología del tumor, permanece confuso el papel del grado de malignidad de la lesión en la aparición de estos síntomas (Arnold et al., 2008). Antes de la cirugía, Pringle, Taylor & Whittle, (1999) observaron mayor frecuencia de ansiedad y depresión en pacientes con meningiomas, con respecto al resto de pacientes con otras lesiones neoplásicas. Sin embargo, una vez que los pacientes conocían la naturaleza de sus lesiones (después de la cirugía) estas diferencias disminuían, obteniendo toda la muestra puntuaciones similares en los cuestionarios que medían estas variables. Por el contrario, los datos aportados por Andrewes et al. (2003) en un estudio de validación de una escala diseñada para detectar problemas emocionales y sociales, informaban de mayor apatía en pacientes con gliomas con respecto a aquellos con meningioma entre los 3 y 18 meses.

4.2.d) Tamaño de la lesión

En último lugar, el tamaño de la lesión se ha observado que puede estar relacionado con un mayor riesgo de síntomas de depresión en pacientes con gliomas de alto grado, tal y como

indicaron Irle et al. (1994) y Litofsky et al. (2004). No obstante, no está definido el tamaño asociado con un mayor riesgo, ni el papel de este factor en la aparición de síntomas depresivos, en el momento actual.

4.3. Relativos a los tratamientos

Dentro de estos factores se incluyen aquellas variables relacionadas con los tratamientos oncológicos cuyo objetivo es el control del crecimiento del tumor cerebral, así como aquellas referentes a los tratamientos de soporte que tienen como propósito el control de los síntomas neurológicos asociados.

4.3.a) Tratamiento oncológicos

La literatura en este campo pone de manifiesto que los tratamientos oncológicos en los tumores cerebrales no se asociaron con mayor frecuencia de síntomas de ansiedad y depresión, en ninguno de los momentos de la enfermedad. Así, diferentes autores han indicado que no existe relación entre la cantidad de resección quirúrgica y la presencia de estos síntomas psicopatológicos, en pacientes con gliomas (Irle et al., 1994; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Pelletier et al., 2002; Wellisch et al., 2002; D'Angelo et al., 2008; Litofsky & Resinck, 2009)

Al contrario, Mainio et al. (2005)^a evidenciaron una disminución significativa de los síntomas de depresión después de la realización de una exéresis completa del tumor. Estos autores consideraban que la mejoría de los síntomas podría deberse a la resolución del edema cerebral, por la descompresión de las estructuras límbicas afectadas.

Por otra parte, un único estudio mostró que la realización de biopsia se asociaba con un mayor número de síntomas de depresión (Litofsky et al., 2004) pudiendo deberse estos resultados al mayor impacto emocional negativo de los primeros por su peor pronóstico y porque su estado neurológico podía estar más deteriorada, frente a aquellos que fueron sometidos a resección quirúrgica del tumor.

4.3.b) Corticoterapia

El tratamiento con corticoides para la disminución del edema cerebral en pacientes con tumores cerebrales, se ha considerado como un factor causal de los síntomas de depresión (Jenkins & Bruera, 2000; Rooney, Carson & Grant, 2011) y de determinadas respuestas de ansiedad, tales como agitación psicomotriz y activación cognitiva (Valentine, Passik & Massie, 2002; Wellisch et al., 2002). En este sentido, Litofsky et al. (2004) documentaron que a los seis meses después de la resección quirúrgica de la lesión, el 71% de los pacientes que mostraba síntomas de depresión recibía tratamiento con corticoides, con respecto al 44% que no manifestaba estos síntomas clínicos. Dicha diferencia significativa no se observó en los momentos posteriores a la cirugía ni tres meses de la misma. Las bases biológicas del comportamiento de los corticoides en la aparición de síntomas de ansiedad y depresión, se asocian con una disminución de la síntesis de dopamina y con afectación del núcleo *accumbens* (Litofsky & Resnick, 2009; Rooney, Carson & Grant, 2011). Asimismo, el uso continuado de esta medicación provoca el síndrome de Cushing en un determinado número de pacientes, que se relaciona con atrofia cerebral y disminución del volumen del hipocampo (Litofsky & Resnick, 2009).

Sin embargo, un amplio número de autores (Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Pelletier et al., 2002; Pangilinan, Kelly & Pangilinan, 2007; D'Angelo et al., 2008; Litofsky & Resnick, 2009) no han evidenciado relación entre la aplicación de corticoterapia y las respuestas clínicas de ansiedad y depresión.

4.3.c) Tratamiento antiepiléptico

Respecto a la relación entre el tratamiento antiepiléptico y los síntomas de ansiedad y/o depresión clínicos, no existen muchos estudios que hayan analizado esta asociación. Rooney, Carson & Grant (2011) indicaron que sólo en tres estudios se observó una relación entre estas dos variables, sin especificar el papel que tiene dicho tratamiento en el desarrollo y mantenimiento de dichos síntomas en pacientes con gliomas de alto grado.

5. Relación entre calidad de vida, ansiedad y depresión en pacientes con gliomas

Las manifestaciones de ansiedad y depresión presentan una elevada prevalencia en pacientes con gliomas, que aparecen como reacciones emocionales ante el diagnóstico de una enfermedad oncológica o por el daño de algunas estructuras cerebrales. Su evolución a lo largo de la enfermedad no es concluyente, aunque los datos apuntan que su elevada prevalencia se mantiene años después del diagnóstico y de los tratamientos, principalmente los relativos a la depresión. Así, la elevada frecuencia de estos síntomas, el grado de malestar y de sufrimiento asociado hacen que se incluyan en el conjunto de síntomas que tiene un papel determinante en la calidad de vida de los pacientes con gliomas (Liu et al., 2009)^a.

En el capítulo anterior se recogió la relación negativa entre ambas variables, que implicaba que una mayor frecuencia o intensidad de las manifestaciones clínicas de ansiedad y depresión se asociaban con una menor calidad de vida (global o en algunas de sus dimensiones). Diversos autores observaron que los pacientes con un mayor número de síntomas depresivos indicaban un peor rendimiento en la dimensión funcional desde los momentos previos al diagnóstico histopatológico (Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2005^b; Janda et al., 2007); además de un peor bienestar físico y mayor número de síntomas específicos de la patología cerebral (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Litofsky et al., 2004; Mainio et al., 2005^{a,b}; Janda et al., 2007). Incluso algunos investigadores determinaron que la presencia de síntomas clínicos de depresión era la variable que mejor predice una mala calidad de vida en pacientes con gliomas, en diferentes momentos de la enfermedad (Giovagnoli, 1999; Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2006; Pangilinan, Kelly & Pangilinan, 2007). Por otra parte, los síntomas de ansiedad correlacionaban de forma negativa con el bienestar emocional (Pelletier et al., 2002; Janda et al., 2007) o con el físico y los síntomas específicos de la enfermedad (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Mainio et al., 2003).

Para comprender la experiencia de la enfermedad en pacientes con gliomas, algunos autores (Litofsky et al., 2004; Giovagnoli et al., 2005; Fox, Lyon & Farace, 2007) han analizado la

relación entre el deterioro cognitivo y ansiedad y/o depresión, que esta bien documentada en la literatura general de daño cerebral. Esta información es determinante en la planificación de la valoración neuropsicológica, en la interpretación de los resultados obtenidos en la misma, así como en el diseño de programas eficaces de rehabilitación neuropsicológica. En personas con tumores cerebrales, se ha informado de relación entre el rendimiento cognitivo y los síntomas clínicos de ansiedad y depresión (Irle et al., 1994; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Wellisch et al., 2002; Mainio et al., 2003); de tal forma que los pacientes que presentaban deterioro cognitivo, a pesar de ser leve, referían una mayor frecuencia de manifestaciones de ansiedad o depresión. En esta línea, Taphoorn & Klein (2004) indicaron que los pacientes con elevados niveles de ansiedad sobreestimaban la fallos cognitivos a nivel subjetivo, lo que influía de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, Anderson, Taylor & Whittle (1999) informaron de la posibilidad de una postura contraria a la relación entre ansiedad/depresión y rendimiento cognitivo; ya que según estos investigadores la presencia el daño cerebral podría producir una falta de conciencia del déficit, que correlacione con un menor número de síntomas de ansiedad y depresión.

CAPÍTULO 9. DEFICITS NEUROCOGNITIVOS EN PACIENTES CON GLIOMAS

1. Introducción

El ser humano posee una serie de capacidades (cognitivas, funcionales, motoras, emocionales y psicosociales) que le facilitan la adaptación al entorno y dar respuesta a las exigencias de éste. Específicamente, las capacidades cognitivas permiten al individuo llevar a cabo actividades tales como reconocer a las personas que les rodean, imaginar planes futuros o recordar acontecimientos pasados (García Sevilla, n.d.).

Desde el ámbito de la Neuropsicología Cognitiva una de las teorías más importantes para explicar el funcionamiento del sistema cognitivo es la arquitectura funcional que se basa en la modularidad de la mente (Fodor, 1983; 1986). Este autor considera que el cerebro es un sistema de procesamiento de la información, constituido por subsistemas de naturaleza modular más o menos diferenciadas e independientes entre sí, con determinadas características:

- Cada módulo está especializado en un tipo de proceso o actividad.
- Los módulos funcionan de forma independiente y paralela, procesando la información de una naturaleza distinta y específica de cada dominio.
- Cada módulo funciona con su propio modo de procesamiento, independientemente de las actividades de otros módulos que no son aquellos con los que se encuentra en comunicación directa.
- El concepto de modularidad funcional no implica que cada una de las funciones cognitivas y sus componentes sean considerados como compartimentos estanco, sino que se caracteriza por estar organizados e interrelacionados.

Así, los procesos cognitivos se definen como un conjunto de módulos o procesadores encargados de las diversas tareas, cada uno es funcionalmente distinto y tiene procesos propios que ejecuta con las entradas de datos que puede procesar (Fodor, 1986). Cuando los datos son

procesados por los módulos pertinentes, estos generan una información específica que es enviada a un procesador central. En este nivel la información se almacena para ser evocada de forma posterior o para procesar su significado.

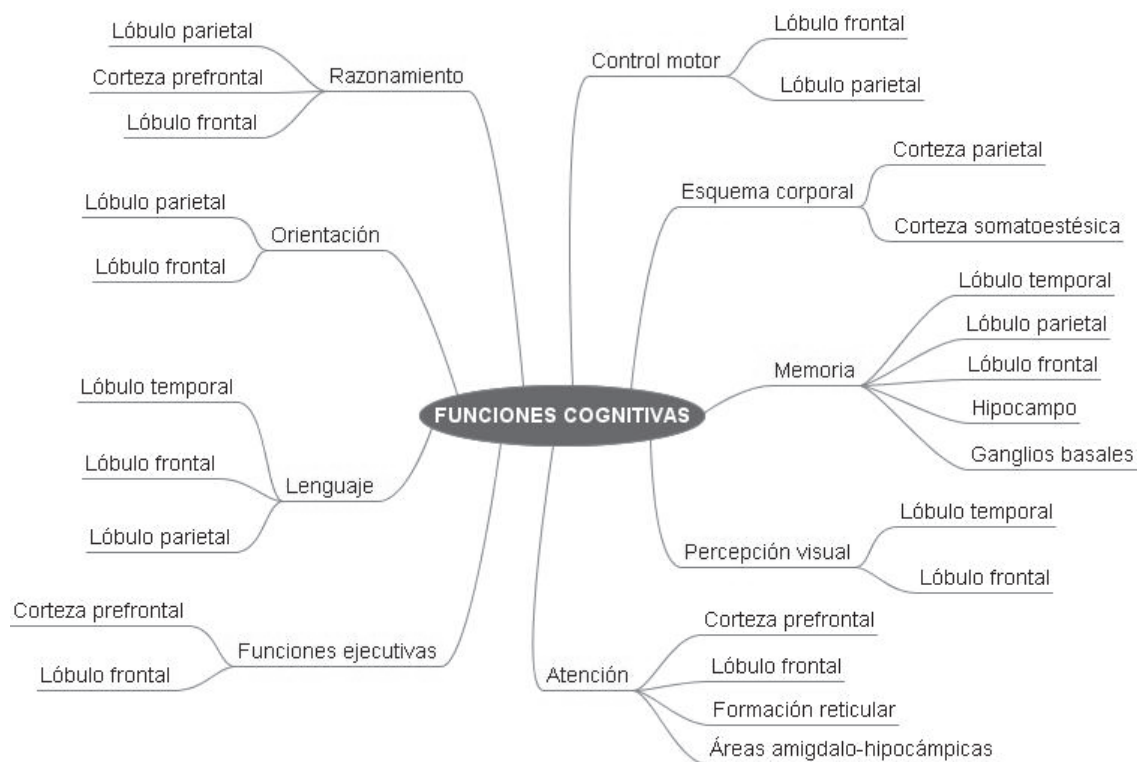
En la Tabla 36, se incluyen las principales funciones cognitivas y sus componentes (Muñoz-Céspedes & Tirapu, 2001; Tirapu, Ríos-Lago & Maestú, 2011). Y en la Figura 3 e Imagen 3 se refleja el concepto de modularidad de este sistema y las estructuras cerebrales implicadas en cada una de estas funciones cognitivas.

Tabla 36. Descripción de las principales funciones cognitivas

Función cognitiva	Definición	Componente de cada función cognitiva
Orientación	Capacidad de ubicarse de forma correcta en tres esferas. En muchas ocasiones la afectación de esta función se asocia con fallos en memoria y atención	<ul style="list-style-type: none"> - Personal (alopsíquica y autopsíquica) - Espacial - Temporal
Atención	Proceso complejo que supone prestar interés hacia algo, formado por diferentes niveles organizados de forma jerárquica. Aquellos factores que interfieren en la atención son: velocidad de procesamiento de la información, negligencia y el control de la interferencia	<ul style="list-style-type: none"> - Atención focalizada: capacidad para dar respuesta diferencial a estímulos de diferentes - Atención sostenida: capacidad de mantener respuesta conductual en una actividad continua y repetitiva durante un periodo de tiempo determinado - Atención alternante: se relaciona con la flexibilidad mental, que permite cambiar foco atención y desplazarlo entre tareas que requieren distinta exigencia cognitiva, ejerciendo control para atender a la información de forma selectiva - Atención dividida: capacidad para responder simultáneamente a varios estímulos o tareas
Memoria	Sistema de procesamiento de la información que hace referencia a diversos modos de procesamiento: codificar, almacenar y recuperar la información. La diversidad de competencias de la memoria se puede organizar en dos ejes	<p>Organización memoria en función tiempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Memoria corto plazo: almacén provisional en el que una cantidad limitada información se mantiene durante un corto periodo de tiempo (segundos o minutos) - Memoria operativa: sistema de capacidad limitada que permite manipular la información - Memoria largo plazo: hace referencia a la información ya consolidada, en muchas ocasiones permanentemente y cuya capacidad es virtualmente ilimitada <p>Dominios sobre los que opera la memoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Memoria episódica: incidentes concretos de la vida de la persona - Memoria semántica: red de asociaciones y conceptos en que se fundamenta el conocimiento general del mundo - Memoria procedimental: recuerdo de procedimientos que posibilita adquirir hábitos
Habilidad perceptivas	Capacidad para generar, retener, recuperar y transformar imágenes visuales bien estructuradas. Permite distinguir la imagen espacial de los objetos. Estos procesos incluyen imágenes y navegación mental, percepción de la distancia y profundidad, así como la construcción viso-espacial	<ul style="list-style-type: none"> - Reconocimiento y discriminación perceptiva de los objetos - Funciones visoespaciales
Habilidad psicomotora	Coordinación del procesamiento psíquico y actividad motora. Incluye la adecuación, velocidad y destreza en el realización de movimientos	

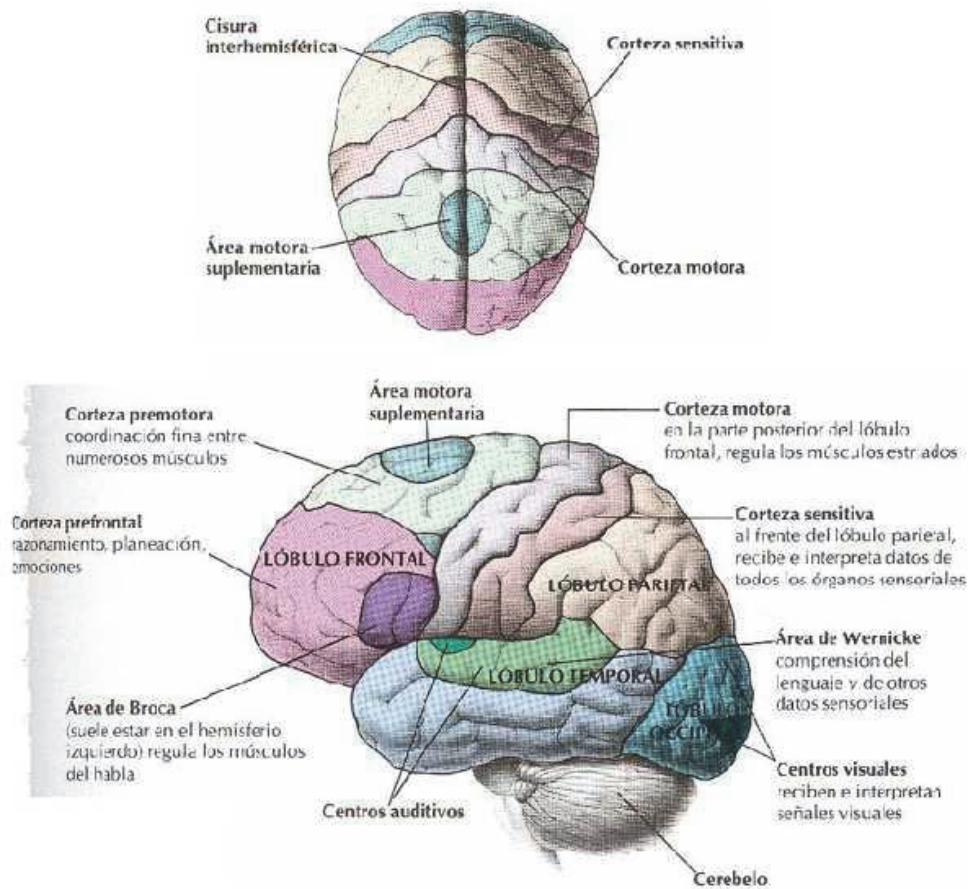
Función cognitiva	Definición	Componente de cada función cognitiva
Funciones ejecutivas	<p>Sistema funcionales reguladores de los procesos cognitivos que permite adaptarse adecuadamente al ambiente</p> <p>Juegan papel importante en comportamiento social</p> <p>Se hallan relacionadas con lenguaje, atención y memoria</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibición: Cancelación de respuestas automatizadas, predominantes o guiadas por recompensas inminentes que son inapropiadas para las demandas actuales - Fluidez y generación de alternativas: acceso y producción controlada de información que exigen una monitorización continua del flujo de información y producción - Flexibilidad: capacidad para alternar de estrategia, es un componente necesario en la resolución de problemas y para adaptarse a cambios en el ambiente - Planificación: análisis de la tarea o del problema, la consideración de soluciones alternativas y la selección del alguna de ellas - Razonamiento: capacidad para comprender relaciones, identificar componentes esenciales, sintetizar y deducir aspectos comunes
Lenguaje	<p>Facultad de comunicarse mediante el empleo de signos que tienen el mismo valor para un grupo social diferente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Comprensión lenguaje hablado: discriminación auditiva, comprensión de palabras, de oraciones simples y complejas - Expresión oral: capacidad de repetir y de lenguaje conversacional - Comprensión escrita: ejecución de órdenes escritas, correspondencia entre textos e imágenes - Pragmática y discurso del lenguaje
Habilidades visoconstructivas	<p>Capacidad de planificar y ejecutar los gestos para obtener un producto a partir de elementos de distinta naturaleza</p> <p>Incluye la capacidad de coordinar ojo-mano durante la realización de una tarea</p>	

Figura 3. Organización de las principales funciones cognitivas y áreas cerebrales implicadas



Fuente: <http://mapasmentalesgeroto.blogspot.com.es/>

Imagen 3. Lóbulos y estructuras cerebrales más relevantes



Fuente: [http:// www.psicologiapedrodeluna.blogspot.com.es](http://www.psicologiapedrodeluna.blogspot.com.es)

A pesar de su relevancia existen pocos estudios científicos que determinen las alteraciones cognitivas de los pacientes con gliomas y su relación con la calidad de vida, y la mayor parte de ellos han analizado las alteraciones cognitivas y el efecto neurotóxico de la radioterapia en enfermos con gliomas de bajo grado. Este hecho se debe principalmente a las siguientes razones:

- a. Un mejor pronóstico de los pacientes con gliomas de bajo grado frente a los de alto grado.
- b. Unas menores dificultades burocráticas y clínicas a la hora de realizar las valoraciones cognitivas antes de este tratamiento frente a la cirugía.
- c. La radioterapia ha sido el tratamiento oncológico adyuvante estándar en pacientes con gliomas hasta hace ocho años.

2. Descripción de las alteraciones cognitivas en pacientes con gliomas

Los autores diferencian dos tipos de patrón de alteraciones cognitivas en pacientes con gliomas que pueden estar presentes a lo largo del proceso de la enfermedad (Taphoorn & Klein, 2004; Giovagnoli, 2012; Heimans & Reijneveld, 2012; Schagen et al., 2014):

- a) Daño cognitivo global o difuso: característico en los gliomas de alto grado, que cursa con un amplio número de síntomas asociados al efecto de masa de la lesión, una rápida velocidad del crecimiento del tumor y la existencia de crisis epilépticas.
- b) Déficits cognitivos específicos: que se relacionan con la localización anatómica de la lesión (Imagen 4) y que suele estar más presente en pacientes con gliomas de bajo grado.

En la literatura revisada parece haber acuerdo de las funciones y dominios neurocognitivos que presentan mayor afectación entre los pacientes con gliomas independientemente del grado de malignidad de la lesión, los tratamientos oncológicos aplicados o el momento de la enfermedad en el que se realiza la evaluación (Klein et al., 2002; Taphoorn & Klein, 2004; Douw et al., 2009; Sanz, Olivares & Barcia, 2011^a; Henriksson, 2011; Heimans & Reijneveld, 2012; Socianti et al., 2012). Entre ellas cabe citar:

- Atención: velocidad de procesamiento de la información y atención alternante
- Memoria verbal: fijación, almacenamiento y/o recuperación de la información verbal
- Lenguaje: fluidez verbal y denominación verbal. La presencia de alteraciones en esta función es muy dependiente de localización del tumor en el hemisferio dominante.
- Funciones ejecutivas: fluidez y generación de alternativas, así como memoria de trabajo.
- Habilidades visoespaciales.

Sin embargo, los datos de prevalencia sobre el déficit de alguna función cognitiva en pacientes con gliomas (bajo y alto grado) son muy variables de unos estudios a otros, oscilando los

porcentajes entre el 12% y el 90%, durante todo el proceso de la enfermedad (Imperato, Paleologos, & Vick, 1990; Meyers et al., 2000; Tucha, Preier & Langem, 2000; Klein et al., 2001; Klein et al., 2003³; Taphoorn, 2003; Taphoorn & Klein, 2004; Laack et al., 2005; Hottinger, Yoon, Deangelis & Abrey, 2009; Ek, Almkvist, Wiberg, Stragliotto & Smits, 2010; Giovagnoli, 2012). De igual forma, la información sobre el comportamiento de estas alteraciones cognitivas a lo largo del tiempo (durante y después de los tratamientos oncológicos) varía ampliamente de unos estudios a otros, en función de unos determinados factores, observándose:

- Mejoría en algunas de las funciones cognitivas valoradas inmediatamente después de la aplicación de los tratamientos oncológicos.
- Estabilidad en el rendimiento en los diferentes dominios evaluados después de los tratamientos, que se mantiene durante meses.
- Empeoramiento y aumento de los déficits cognitivos, que puede estar asociado a los efectos neurotóxicos de los tratamientos o a la progresión o recidiva del glioma.

Otros de los resultados observados en estas investigaciones ponen de manifiesto el concepto de arquitectura funcional en pacientes con gliomas, observándose importantes relaciones entre las funciones cognitivas y/o componentes de las mismas:

- La afectación de los componentes más básicos de la atención correlaciona con déficits en otras funciones cognitivas (Bjorklund & Kipp, 2002; Ruge, Ilmberger, Tom & Kreth, 2011).
- Lenguaje espontáneo y praxia ideomotora, ambas funciones se relacionan con la localización de la lesión en el hemisferio izquierdo (Jurado, Molet & Junqué, 1994). Otras de las funciones con fuerte relación son: memoria verbal y destreza psicomotora (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Correa et al., 2007; Schagen et al., 2014).
- Las funciones ejecutivas se asocian con el aprendizaje y la memoria verbal, de tal forma que los fallos en las primeras producen déficits en el funcionamiento adecuado

de los diferentes procesos mnésicos verbales (Armstrong, Stem & Corn, 2001; Miotto et al., 2011).

- Diferentes procesos de memoria verbal y visual (Tucha, Preier & Langem, 2000), son unas de las funciones cognitivas más estudiadas en los pacientes con gliomas, por la tendencia de algunos gliomas a ubicarse en lóbulo frontal y/o temporal, así como por la sensibilidad del hipocampo a los efectos secundarios de la radioterapia (apartado 4.3 del capítulo).

3. Papel del glioma en los déficits cognitivos

Los autores coinciden en señalar que la principal causa de las alteraciones cognitivas en pacientes con gliomas es el propio tumor (Taphoorn et al., 1994; Giovagnoli, 1999; Klein et al., 2002; Taphoorn, 2003; Taphoorn & Klein, 2004; Bosma et al., 2007; Douw et al., 2009; Giovagnoli, 2012; Heimans & Reijneveld, 2012; Schagen et al., 2014), observándose déficits en alguna función entre el 90% y 12% de los pacientes, antes de la cirugía para la resección del tumor (Tucha, Preier & Langem, 2000; Ek et al., 2010). No obstante, resulta sorprendente el escaso número de investigaciones que analiza de forma exclusiva el papel del mismo desde los primeros momentos de la enfermedad, es decir, antes del diagnóstico histológico y/o la cirugía de la lesión (Ver Tabla 37). Uno de los primeros estudios fue realizado por Jurado, Molet & Junqué (1994), que analizó el papel de la cirugía y del grado del glioma en población española. Para ello, aplicaron una batería neuropsicológica que evaluaba diferentes funciones cognitivas antes de la cirugía y, entre dos y cuatro meses después de la misma en pacientes con tumores frontales y temporales. Antes de la resección quirúrgica se observaron alteraciones clínicas en: orientación, atención, memoria y alternancia motora, que se asociaban directamente con la presencia del tumor. Además, los pacientes con gliomas de alto grado presentaban mayores déficits en procesos del lenguaje (repetición-comprensión-denominación verbal), memoria verbal inmediata y praxias, con

respecto a los gliomas de bajo grado. Después de la cirugía, más de la mitad de la muestra (64,8%) mantuvo el rendimiento en las pruebas cognitivas, sin experimentar mejoría o empeoramiento en los dominios valorados, y que el 21,6% de la muestra obtuvo puntuaciones normales en las pruebas aplicadas para su grupo de edad y nivel educativo.

En estudios similares al anterior, se han obtenido porcentajes elevados de déficits en una o más funciones cognitivas, situándose en torno al 79% de forma previa a la exéresis quirúrgica (Talacchi, Santini, Savazzi & Gerosa, 2011). Los dominios más afectados independientemente del grado de malignidad del glioma fueron: velocidad del procesamiento de la información, recuerdo inmediato y demorado (verbal y visual) y fluidez fonológica (Miotto et al., 2011; Talacchi et al., 2011). Al igual que en el estudio de Jurado, Molet & Junqué (1994) estos investigadores observaron que el porcentaje de déficits en alguna función se mantenía después de la cirugía (76%) e incluso, evidenciaron un empeoramiento general en la atención alternante (Talacchi et al., 2011).

Otro de los estudios más relevantes por el elevado tamaño muestral (139 pacientes), fue el desarrollado por Tucha, Preier & Langem (2000) para determinar el impacto del tumor en diferentes dominios cognitivos en pacientes con gliomas y metástasis cerebrales. Estos autores señalaron que el 90% de la muestra presentó alteraciones clínicas en al menos un dominio: déficit en funciones ejecutivas (78%) y en atención o memoria (60%). Sin embargo, este porcentaje de alteraciones cognitivas pudo ser más elevado con respecto a otros estudios al incluir pacientes con neoplasias sistémicas que habían recibido previamente quimioterapia por el conocido efecto *Chemobrain* (Abrey, 2012; López-Santiago, Cruzado & Feliu, 2012).

Tabla 37. Papel del glioma y/o la cirugía en el rendimiento neuropsicológico.

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamientos)	Dominios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
Jurado, Molet & Junqué (1994)	Determinar las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con tumor en lóbulo frontal y temporal	Pacientes con gliomas bajo y alto grado en lóbulos frontales y temporales Todos los pacientes iban a ser sometidos a resección quirúrgica de la lesión	- Orientación - Diferentes niveles atención - Procesos memoria visual y verbal - Lenguaje - Habilidades praxias y visoespaciales - Funciones ejecutivas	Prospectivo, longitudinal con 2 momentos medida: - Línea base: antes de la exéresis lesión - Después de la cirugía (entre 2 y 4 meses), siempre antes de la quimioterapia	Antes cirugía: Faltos clínicos atención, orientación, memoria largo plazo y habilidades motoras Gliomas alto grado mayor alteración en: repetición, denominación, comprensión, memoria verbal inmediata, alternancia motora y praxias Hemisferio izquierdo: mayor alteración en procesos memoria verbal y praxia ideomotriz Hemisferio derecho: mayor alteración praxia constructiva y funciones viso-perceptivas Después cirugía: 13,5% empeoran rendimiento cognitivo; 64,8% mejoran o igual rendimiento. 21,6% rendimiento cognitivo normal Menor edad, gliomas bajo grado y/o hemisferio derecho se asocian con rendimiento normal post-cirugía
Tucha, Preier & Langem (2000)	Aportar información sobre la prevalencia de síntomas neuropsicológicas previamente a la cirugía	Pacientes con tumores cerebrales en regiones frontales y/o temporales. Todos iban a ser sometidos a cirugía para resección lesión. El 22,3% gliomas bajo y alto grado	- Inteligencia general premorbid - Memoria verbal y visual - Atención - Funciones ejecutivas - Habilidades visoestructurvas - Praxias	Transversal. La valoración neuropsicológica una semana antes de la cirugía	Más del 90% muestra presentan alteración clínica en alguno de los dominios valorados: - 78% funciones ejecutivas - 60% atención y memoria Correlación entre los procesos de memoria verbal y visual Mayor volumen lesión correlaciona con alteración en: memoria (verbal y visual), fluidez verbal, atención alternante y habilidades viso-espaciales Mayor edad: mayor número de alteraciones cognitivas El tratamiento de corticoterapia y la localización no afectan en el rendimiento cognitivo

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamientos)	Dominios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
Teixidor et al. (2007)	Determinar el impacto del tumor y de la cirugía con mapeo intraoperatorio, en determinadas funciones cognitivas	Pacientes con gliomas de bajo grado en hemisferio izquierdo. Todos iban a ser sometidos a resección quirúrgica, mediante técnica de mapeo intraoperatorio	Memoria de trabajo asociada a procesos lingüísticos: - Nominación verbal - Lectura - Repetición - Comprensión - Lectura	Prospectivo, longitudinal con los siguientes momentos: - Previamente a la cirugía - 7 días después de la cirugía - 3 meses después de la misma	Antes de la cirugía: Los porcentajes de deterioro en al menos una función cognitiva oscilaron entre 14% y 90%. Se distribuyen de la siguiente forma: 14,3% nominación confrontación visual; 90,4% razonamiento lógico y 23,8% ordenación de comprensión auditiva; 23,8% lectura; 23,8% repetición de palabras; 19% repetición de frases concretas; 14,8% repetición de frases abstractas y 14,2% deletreo 7 días después de la cirugía: Mayor deterioro en las siguientes funciones: comprensión auditiva (69,5%); repetición frases concretas (47,8%) y frases abstractas (34,7%); deletreo (26,1%) y escritura dictado (30,4%). 3 meses después de la cirugía: No hay cambios significativos en el funcionamiento cognitivo de las funciones. Puntuaciones similares a antes de la cirugía.
Ek et al. (2010)	Identificar los síntomas y características neuropsicológicas de los pacientes con gliomas de bajo grado, en los primeros momentos enfermedad	Grupo ₁ = Pacientes con gliomas de bajo grado que van a ser sometidos a cirugía para exéresis de la lesión. Grupo ₀ = personas sanas, igualadazas en género, edad y nivel educativo con los pacientes	- Procesos atencionales: atención sostenida, velocidad procesamiento - Habilidades visoconstructivas - Fluidez fonológica - Aprendizaje y memoria verbal - Memoria visual	Transversal. La valoración se realizaba previamente a la resección quirúrgica de la lesión	Los pacientes de G ₁ presentan deterioro en las siguientes funciones, respecto a G ₂ : - Velocidad de procesamiento de la información (37,5%) - Habilidades visoconstructivas (31,2%) - Fluidez fonológica (31,2%) - Aprendizaje y memoria verbal (12,5 y 18,7%) En G ₁ : fatiga estuvo presente en el 43,7% y síntomas de depresión en el 25%

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autor		Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamientos)	Dominios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
		Valoración del rendimiento cognitivo de pacientes con gliomas de alto y bajo grado, de forma previa a la cirugía	Pacientes con gliomas (alto y bajo grado), que iban a ser sometidos a cirugía para diagnóstico y resección quirúrgica de la lesión Grupo ₁ : pacientes con gliomas de bajo grado Grupo ₂ : pacientes con gliomas de alto grado	- Inteligencia general premorbida - Memoria (a corto plazo, verbal episódica y visual episódica) - Habilidades visoespaciales y visocostructivas - Funciones ejecutivas - Velocidad del procesamiento de la información - Nominación verbal	Transversal. La valoración se realizó de forma previa a la resección quirúrgica de la lesión	No hubo diferencias entre ambos grupos en la edad y el nivel educativo Solo aportan resultados descriptivos de afectación cognitiva: Grupo ₁ mayor déficit en: <ul style="list-style-type: none">▪ Fluidez fonológica y semántica▪ Memoria inmediata, tanto visual como verbal Grupo ₂ : 88% de los pacientes con gliomas alto grado <ul style="list-style-type: none">▪ Memoria inmediata y demorada verbal▪ Disminución velocidad procesamiento información▪ Fluidez fonológica
Ruge et al. (2011)		Clarificar el rendimiento cognitivo y la calidad de vida de pacientes con gliomas de bajo grado en el momento del diagnóstico	Grupo ₁ : Pacientes con gliomas de bajo grado que fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) Grupo ₀ : personas sanas, igualadas en edad, sexo y nivel educativo	- Aprendizaje y memoria verbal - Procesos atencionales	Transversal. La valoración se realizaba dos semanas antes de la cirugía	Los pacientes de G ₁ presentaron menor rendimiento en procesos de atención selectiva y dividida, así como una disminución del procesamiento de la información, frente a las personas de G ₀ En el resto de dominios de atención y mnésicos el rendimiento en ambos grupos fue similar

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamientos)	Dominios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
Talacchi et al. (2011)	Valorar el papel del glioma y de la cirugía en el rendimiento cognitivo de los pacientes	Pacientes con sospecha radiológica de gliomas (alto y bajo grado), que iban a ser sometidos a cirugía para exéresis de la lesión	<ul style="list-style-type: none">- Lateralidad- Inteligencia general premorbid- Funciones ejecutivas- Memoria- Lenguaje- Praxias- Gnosias	Longitudinal, prospectivo. Los momentos de medida fueron: <ul style="list-style-type: none">- Previamente a la cirugía para resección lesión- Entre 2 y 3 meses después cirugía	Antes de la cirugía: Las respuestas de ansiedad de los pacientes no correlacionaban con el rendimiento en dominio cognitivos Los síntomas de depresión correlacionaban con peor fluidez fonológica y memoria verbal 79% alteración en uno o más proceso cognitivo. Mayor afectación en memoria (verbal/visual) o fluidez fonológica Después de la cirugía: Únicamente empeora atención alternante Mejoría de los procesos de memoria a lo largo del tiempo 38% de los pacientes peores puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas, 38% = puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas y 24% mejora puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas Mayor grado de malignidad correlacionaba con mejoría rendimiento cognitivo
Santini et al. (2012)	Valorar el efecto del mapeo intraoperatorio durante la resección quirúrgica en pacientes con gliomas	Pacientes con sospecha radiológica de glioma (bajo grado) en hemisferio izquierdo. Todos se sometieron a cirugía para exéresis de la lesión	<ul style="list-style-type: none">- Inteligencia general premorbid- Funciones ejecutivas- Memoria- Lenguaje- Praxias- Gnosias	Longitudinal, prospectivo. Los momentos de medida fueron: <ul style="list-style-type: none">- Previamente a la cirugía para resección lesión- Al mes después cirugía	Antes de la cirugía 59% alteraciones neuropsicológicos en al menos uno de las tres funciones valoradas (más frecuentes: memoria visual, verbal y fluidez fonológica) Después de la cirugía Declive en las funciones después cirugía: fluidez fonológica, atención alterante, velocidad procesamiento información y memoria verbal Mejoría en memoria visual Patrón funcionamiento cognitivo después cirugía: <ul style="list-style-type: none">- 54% empeoramiento cognitivo- 18% mejora cognitiva Los pacientes con gliomas de alto grado mayor mejoría en pruebas neuropsicológicas, con respecto a los de bajo grado.

Los mecanismos fisiopatológicos mediante los que el glioma puede generar daño neurocognitivo se resumían en el Capítulo 3 e incluyen:

- a) Forma directa, mediante diferentes patrones de infiltración y diseminación, que afectan a la corteza cerebral y sustancia blanca incluidas las fibras de asociado y proyección. De tal forma que se altera y/o interrumpe la comunicación entre diferentes áreas cortico-subcorticales (Menéndez, Arribas & Chust, 2009)
- b) Forma indirecta, asociándose al edema vasogénico, las alteraciones metabólicas secundarias a este tipo de lesiones y la interrupción de los circuitos aferentes o eferentes entre sistemas funcionales (Kayl & Meyer, 2003; Giovagnoli, 2012).

3.1. Gliomas de bajo grado

La mayor parte de la literatura sobre las alteraciones cognitivas de los pacientes con gliomas de bajo grado se ha centrado en determinar el impacto de la radioterapia en estas funciones (como se desarrollará en el apartado de factores asociados al rendimiento cognitivo). Sin embargo, en los últimos años se está analizando el papel del glioma y de la cirugía con mapeo intra-operatorio en los déficits cognitivos de estos paciente (Ver Tabla 37) (Teixidor et al., 2007; Ek et al., 2010; Ruge et al., 2011; Santini et al., 2012).

Uno de los datos más relevantes obtenidos en las investigaciones en pacientes con gliomas de bajo grado, es la presencia de alteraciones en alguna función desde los primeros momentos de la enfermedad: diferentes niveles de atención (velocidad del procesamiento de la información); memoria episódica (tanto verbal como visual) y funciones ejecutivas (fluidez fonológica y atención alternante) (Reijneveld et al., 2001; Klein et al., 2002; Teixidor et al., 2007; Ek et al., 2010; Ruge et al., 2011).

Ek et al. (2010) han indicado que en el momento del diagnóstico radiológico de la lesión, más del 35% de la muestra presentaba lentitud clínica en el procesamiento de la información seguido de otros déficits en habilidades visoconstructivas y fluidez fonológica. De igual forma,

Ruge et al. (2011) han coincidido en indicar que los pacientes con gliomas de bajo grado presentaban dificultad en la velocidad de procesamiento de la información, atención selectiva y dividida en el periodo previo al diagnóstico histopatológico.

Por otra parte, otros autores (Teixidor et al., 2007; Santini et al., 2012) han analizado las alteraciones cognitivas de pacientes con gliomas de bajo grado en hemisferio izquierdo. Teixidor et al. (2007) valoraron únicamente diferentes dominios lingüísticos (nominación, planificación y razonamiento lógico, lectura, repetición de frases sencillas y abstractas, comprensión escrita y escritura) antes y una semana después de la resección quirúrgica de la lesión. Estos autores observaron de forma previa a la cirugía un amplio rango de déficits en estas funciones que osciló entre el 14% (nominación confrontación visual) y el 90% (razonamiento lógico); después de la cirugía, se mantuvieron los datos de déficits excepto en comprensión auditiva, repetición, deletreo y escritura, en las cuales aumento el porcentaje de pacientes con alteración clínica.

Santini et al. (2012) evaluaron diversas funciones cognitivas además del lenguaje y señalaron que antes de la cirugía el 59% de los pacientes con gliomas de bajo grado presentó algún déficit cognitivo, principalmente en la memoria visual, verbal y la fluidez fonológica. Los porcentajes de alteración eran similares después de la exéresis (54%), con el siguiente patrón de rendimiento cognitivo: declive en fluidez fonológica y atención alternante (funciones ejecutivas), velocidad del procesamiento de la información y en memoria verbal; y por el contrario, la memoria visual mostró mejoría.

3.2. Gliomas de alto grado

El número de estudios sobre los déficits cognitivos de pacientes con gliomas de alto grado es limitado, debido a las dificultades metodológicas en su seguimiento después de los tratamientos oncológicos por el deterioro general que sufren estos pacientes y su falta de adherencia a los tratamientos, así como la elevada mortandad de la muestra. En este sentido, no se han encontrado estudios que analicen el rendimiento cognitivo en muestras formadas

únicamente por pacientes con gliomas de alto grado, además la mayor parte de las investigaciones halladas son de naturaleza transversal que evalúan las funciones cognitivas antes de los tratamientos oncológicos o meses después de estos.

Los pacientes con gliomas de alto grado presentan un amplio número de déficits cognitivos desde los primeros momentos de la enfermedad, que pueden ser específicos de la localización de la lesión (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Miotto et al., 2011; Talacchi et al., 2011) o pueden tener un carácter más global y difuso que se asocia con el edema vasogénico y su extensión (Tucha, Preier & Langem, 2000; Duffau et al., 2003).

Tras la cirugía y confirmación del diagnóstico histológico, algunos investigadores examinaron las alteraciones cognitivas durante o después de los tratamientos oncológicos adyuvantes en estos pacientes (Ver Tabla 38). Los resultados más relevantes de estos estudios pusieron de manifiesto que:

- Meses después de la finalización de los tratamientos oncológicos, se mantiene el deterioro en las diferentes funciones cognitivas (atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información y memoria verbal) (Giovagnoli, 1999; Schmidinger et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005; Alvarán, Gómez, Aguirre & Ortiz, 2007; Flechl et al., 2012; Schagen et al., 2014). Sin embargo no existe un patrón homogéneo de rendimiento cognitivo en estos pacientes (Archibald et al., 1994)
- Las alteraciones cognitivas, esencialmente en dominios atencionales y mnésicos, se definieron como el mejor factor pronóstico, explicando el 53% de la varianza (Meyers et al., 2000).
- Entre pacientes con gliomas de grado III y IV no parece existir diferencias relativas a los déficits cognitivos, ni en la naturaleza ni en la severidad de los mismos (Kayl & Meyers, 2003).
- La progresión de la enfermedad se define como la variable que se asociada a mayor deterioro cognitivo (Giovagnoli et al., 2005; Bosma et al., 2007; Wefel et al., 2011^a).

- Los tratamientos oncológicos adyuvantes (Radioterapia y Temozolamida) pueden ayudar a estabilizar el rendimiento cognitivo de los pacientes con gliomas, durante los primeros seis meses de enfermedad (Bosma et al., 2007; Hilverda et al., 2010). Posteriormente, la radioterapia se ha asociado con efectos negativos en dominios atencionales y funciones ejecutivas en pacientes con gliomas de alto grado.

Tabla 38. Rendimiento cognitivo en pacientes con gliomas de alto grado

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamiento)	Domínios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
Archibald et al. (1994)	Estudio piloto que pretende determinar las características cognitivas pacientes con gliomas	Todos los pacientes tienen gliomas de alto grado	-Aprendizaje y memoria verbal	Transversal: Grupo ₁ : valoración después tratamiento adyuvante (entre 1 y 63 meses)	G ₁ : 44% fallos en mas de cuatro dominios cognitivos, después tratamientos
		Grupo ₁ : 9 pacientes solo biopsia que recibieron tratamientos oncológicos adyuvantes	-Aprendizaje y memoria visual	Longitudinal: Grupo ₂ : Cada 6 meses, durante 2 años	Rendimiento cognitivo G ₂ - Antes de los tratamientos oncológicos: todos los pacientes muestran deterioro cognitivo, frente a sujetos sanos - Después del tratamiento: se observó un patrón desigual de rendimiento cognitivo sin progresión enfermedad:
		Grupo ₂ : 16 pacientes resección quirúrgica, valorados antes y después tratamiento oncológico adyuvante	-Velocidad procesamiento información		- Los pacientes sin progresión de la enfermedad mostraron mejoría en unas funciones y empeoramiento en otras.
			-Flexibilidad		- Los pacientes con progresión de la enfermedad empeoran en todas las funciones cognitivas
Giovagnoli (1999)	Valorar la calidad de vida, rendimiento neuropsicológicos y su relación en diferentes factores	Grupo ₁ : pacientes fueron sometidos a cirugía (10 biopsia o 47 resección lesión).	- Velocidad procesamiento información y atención	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el final del tratamiento de RT fue de 27 meses y de la QT 24 meses	Grupo ₁ tienen un peor rendimiento en atención
		Tratamiento oncológico adyuvante: RT holocraneal y QT (carmustina y cisplatino)	alterante		alternante respecto a Grupo ₀
		Grupo ₀ : pacientes con otras enfermedades neurológicas	- Razonamiento abstracto		G ₁ : calidad de vida correlaciona con rendimiento en diferentes procesos atencionales.
			- Memoria episódica		Esta relación de la calidad de vida y la atención no se encontró en grupo ₀ . Edad y nivel educativo: variables que explican las diferencias en razonamiento abstracto, memoria episódica, velocidad procesamiento información.

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamiento)	Domínios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
	Aportar información sobre la situación clínica de pacientes con gliomas alto grado	Pacientes con gliomas de alto grado, que presentaron progresión radiológica de la enfermedad	-Span atencional -Destreza y velocidad psicomotora -Aprendizaje y memoria verbal	Transversal. La valoración neuropsicológica se realizó de forma previa al comienzo de la segunda línea de tratamiento oncológico	- Relación entre grado histológico lesión y rendimiento en atención alternante. Mayor grado de malignidad (grado IV) se asoció con mayor alteración en este dominio atencional. - Los síntomas cognitivos fueron factores predictores de la supervivencia. La variable más determinante: memoria
Meyers et al. (2000)	Determinar el papel predictor de los síntomas cognitivos en pacientes con gliomas alto grado	Todos los paciente previamente habían recibido tratamiento quirúrgico y oncológico adyuvante	-Fluidez fonológica -Velocidad procesamiento información -Atención alternante	transversal. La valoración se realizaba de forma previa a la aplicación del tratamiento oncológico adyuvante	- La inclusión de estos síntomas aumentaba la varianza explicada en la supervivencia hasta el 53%: memoria, atención span y velocidad grafomotora mayor relación con la supervivencia.
Hahn et al. (2003)	Identificar las características neuropsicológicas y de la calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales	Grupo ₁ : pacientes con glioblastoma sometidos a cirugía para resección o biopsia de la lesión Grupo ₂ : pacientes con gliomas de otra histología, sometidos a cirugía para resección o biopsia de la lesión	-Memoria verbal -Fluidez verbal (fonológica y semántica) -Atención sostenida -Atención alternante -Velocidad procesamiento información -Interferencia -Habilidades visoespaciales	Transversal. La valoración se realizaba de forma previa a la aplicación del tratamiento oncológico adyuvante	Edad mayor en G ₁ frente a G ₂ G ₁ presento déficit en velocidad de procesamiento información y funcionamiento psicomotor con respecto a G ₂ que tenía ejecución en este dominio por encima de la media para su grupo normativo Localización hemisferio izquierdo: mayor número de fallos en memoria y aprendizaje verbal, atención y fluidez verbal. Además presentaban más síntomas clínicos depresión

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamiento)	Domínios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
Kayl & Meyers (2003)	Comparar el rendimiento cognitivo, entre pacientes con gliomas grado IV y aquellos de grado III	Pacientes con gliomas de alto grado (III-IV), sometidos a cirugía para resección quirúrgica lesión. El tumor se distribuía entre el lóbulo frontal, temporal y parietal entre la muestra	- Inteligencia general premorbida - Atención - Memoria verbal y visual - Lenguaje - Funciones ejecutivas	Transversal. La valoración se realizaba de forma previa a la aplicación del tratamiento oncológico adyuvante: 7-89 días después de cirugía	No hay diferencia en el rendimiento de los procesos cognitivos valorados entre pacientes con gliomas grado III frente a grado IV El volumen de la lesión no se asoció con empeoramiento de las funciones cognitivas Edad se asocia con el rendimiento en la mayoría funciones cognitivas (atención, memoria verbal, comprensión lenguaje, funciones ejecutivas)
Schmidinger et al., (2003)	Valorar la calidad de vida y los daños neuropsicológicos asociados al tumor y los tratamientos aplicados	Pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado (III y IV), en situación estable de la enfermedad Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) y tratamiento oncológico adyuvante: RT+QT	- Inteligencia premorbida - Atención y concentración - Memoria verbal - Memoria visual	Transversal, retrospectivo. El tiempo desde el diagnóstico oscilaba entre 18 y 44 meses (mediana 24 meses)	No problemas en inteligencia premorbida en ninguno de los pacientes Déficit en atención fue el más frecuente: 61,5% y en concentración fue: 38,4% Déficits en memoria verbal en el 45,4% y en memoria visual en el 38,4% de los pacientes
Giovagnoli et al. (2005)	Comparar la calidad de vida de pacientes con recurrencia de glioma de alto grado, con respecto a otras poblaciones Determinar relación variables subjetivas de calidad de vida y rendimiento cognitivo	Grupo ₁ : pacientes con recurrencia gliomas alto grado. Todos habían sido sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) y tratamiento oncológico adyuvante. Grup o ₂ : personas sanas Grupo ₂ : pacientes con otras patologías neurológicas	- Velocidad procesamiento información y atención alternante - Razonamiento abstracto - Memoria episódica	Transversal, retrospectivo El diagnóstico de recurrencia de la enfermedad oscilaba entre un mes y doce meses	Los pacientes con gliomas tuvieron un peor rendimiento que las personas sanas en todas las medidas cognitivas: - Velocidad procesamiento información - Atención alternante - Recuerdo verbal - Razonamiento abstracto Gliomas grado IV: peor rendimiento en calidad de vida y atención alternante, respecto a Grupo ₂ Relación importante entre calidad de vida y los factores cognitivos ($R^2>0,6$).

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamiento)	Domínios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
Bosma et al. (2007)	Determinar el rendimiento cognitivo de pacientes con gliomas de alto grado, meses después del diagnóstico	Pacientes con glioma alto grado. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) y tratamiento oncológico adyuvante (RT y QT)	-Velocidad procesamiento información -Función psicomotriz -Procesos atencionales -Memoria verbal -Memoria trabajo -Funciones ejecutivas	Longitudinal prospectivo. Los momentos de medida fueron: - Línea base: antes de tratamiento adyuvante - A los 8 meses y 16 meses posteriores a la finalización RT	Antes de la cirugía: déficits en destreza psicomotora y funciones ejecutivas Después del tratamiento RT: - 8 meses después de finalización de la RT se observa una disminución en función psicomotora, atención y velocidad procesamiento de información. Estos déficits se asociaron a la progresión de la enfermedad - 16 meses continua deterioro cognitivo, independientemente de si hay recidiva lesión
Hiliverda et al. (2010)	Describir el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con gliomas de alto grado, durante la aplicación de los tratamientos oncológicos adyuvantes	Grupo.: pacientes con gliomas de alto grado que iban a recibir tratamiento oncológico adyuvante. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) Grupo.: personas sanas, igualadas en edad, sexo y nivel educativo	-Velocidad procesamiento información -Funcionamiento psicomotor -Aprendizaje y memoria verbal y visual -Memoria de trabajo -Interferencia -Funciones ejecutivas	Longitudinal prospectivo. Los momentos de medida fueron: - Línea base: antes de tratamiento adyuvante - 6 semanas después de RT - 3 ^{er} ciclo de TMZ (3-4 meses después RT)	Línea base: 84,6% presentan déficits en una función y el 69,2% en dos o más funciones cognitivas. Los dominios más afectados son procesos atencionales y funciones ejecutivas. 6 semanas después tratamiento concomitante (TMZ+RT): 69,2% déficits en algún dominio cognitivo Patrón inestable de rendimiento cognitivo: - 31% mejora en un dominio - 31% empeora en un dominio - 8% mejora en un dominio y empeora en otro. 3-4 meses después tratamiento concomitante (TMZ+RT): 30,6% déficits en un dominio cognitivo y 54% en dos o más dominios.

Autor	Objetivo estudio	Muestra (diagnóstico y tratamiento)	Domínios cognitivos	Momentos evaluación	Resultados más relevantes
Wefel et al. (2011) ⁹	Valorar el cambio en el rendimiento cognitivo de pacientes que muestran progresión de la enfermedad, asociado al tratamiento oncológico	Grupo: pacientes con gliomas de alto grado que presentaron progresión radiológica del glioma de alto grado, sometidos a QT de segunda línea: bevacizumab	- Memoria verbal - Fluidez verbal: fonológica y semántica - Velocidad de procesamiento de la información - Atención alternante	Longitudinal prospectivo. Los momentos de medida fueron: - Línea base: antes de tratamiento adyuvante - 6 semanas después del comienzo QT - 24 semanas después del comienzo QT	Línea base Los dos grupos de pacientes presentaron un peor rendimiento en: velocidad procesamiento de la información, memoria verbal inmediata y episódica y fluidez verbal, con respecto a población general 6 y 24 semanas: La estabilización de la enfermedad se asociaba con mantenimiento o mejora en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas. Los pacientes con progresión de la enfermedad presentaron deterioro cognitivo en todas las funciones
Flechl et al. (2012)	Definir las características sociodemográficas, calidad de vida y neuropsicológicas de pacientes con gliomas alto grado	Pacientes con gliomas de alto grado con una supervivencia de 3 años. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía) y tratamiento oncológico adyuvante (RT y QT)	- Memoria de trabajo - Memoria episódica verbal y visual - Procesos atencionales - Habilidades lingüísticas	Transversal, retrospectivo. El tiempo mínimo desde el diagnóstico era de 3 años.	Prevalencia de los déficits 53% déficits en alguno de los procesos atencionales 35% déficits en memoria de trabajo 47% déficits en memoria episódica verbal y/o visual 41% déficits en habilidades lingüísticas No hay relación entre alteraciones cognitivas y localización lesión

4. Factores asociados al rendimiento cognitivo en gliomas

Aunque el tumor sea el principal factor asociado a los déficits cognitivos en pacientes con gliomas, existen otras variables recogidas en la literatura que pueden afectar de forma negativa al rendimiento cognitivo de esta población (Taphoorn, 2003; Taphoorn & Klein, 2004; Henriksson, Asklund & Poulsen, 2011; Abrey, 2012; Heimans & Reijneveld, 2012). Estos factores pueden ser los responsables de explicar el deterioro cognitivo global y difuso descrito, tanto en el momento del diagnóstico radiológico como una vez finalizados los tratamientos oncológicos. Así, alguno de ellos como por ejemplo la edad, los tratamientos antiepilépticos o los síntomas clínicos de ansiedad y depresión, son comunes a pacientes con otras patologías o a la población general y otros son exclusivos de estas lesiones. Todos estos factores se pueden clasificar en: relativos al paciente, a la enfermedad y a los tratamientos.

Sin embargo, las diferencias metodológicas empleadas en las investigaciones son responsables de la variabilidad observada en los datos sobre la relación entre el deterioro cognitivo y la mayor parte de estos factores. En la actualidad, no parece haber duda de que el propio glioma o la progresión de la enfermedad, así como la edad del paciente tienen un impacto negativo en el rendimiento cognitivo, sin embargo el papel del resto de factores permanecer sin esclarecer. Este hecho puede deberse a que una misma variable puede incrementar la severidad de los déficits y/o, por el contrario, producir un control de los síntomas neurológicos y/o cognitivos, que se asocia con una disminución de dichos déficits (Ver Tabla 39); aspecto que dificulta considerablemente la interpretación de los resultados (Giovagnoli, 2012).

Tabla 39. Factores relacionados con los déficits cognitivos en gliomas

Factor	Efecto en las funciones cognitivas
Relativos al paciente	
Edad	Efecto negativo en determinadas funciones cognitivas: mayor edad se asocia con mayor déficit cognitivo en atención y memoria
Comorbilidad con otras patologías	Puede aumentar la severidad de los déficits cognitivos
Síntomas ansiedad y depresión	Efecto dudoso sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con gliomas
Relativos al glioma	
Grado de malignidad lesión	Mayor grado malignidad puede aumentar la frecuencia y severidad de los déficits cognitivos
Localización del glioma (hemisferio y lóbulo)	Pueden asociarse con un tipo de déficit o producir una mayor severidad del daño cognitivo Afectación subcortical y sustancia blanca puede aumentar la severidad de los déficits cognitivos
Relativos a los tratamientos	
Cirugía	Efecto positivo en rendimiento cognitivo por resolución de síntomas Efecto negativo por dañar tejido cerebral sano y estructuras adyacentes
Radioterapia	A corto plazo: efecto positivo en rendimiento cognitivo por control de la enfermedad y resolución de síntomas A largo plazo: efecto neurotóxico demostrado en gliomas de bajo grado
Quimioterapia	A corto plazo: efecto positivo en rendimiento cognitivo por control de la enfermedad y resolución de síntomas No hay datos del efecto a largo plazo
Tratamientos de soporte	Efecto dudoso sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con gliomas

4.1. Factores relativos al paciente

Dentro de los factores personales que pueden influir en el rendimiento cognitivo se pueden citar: la edad, la comorbilidad con otras patologías, los síntomas clínicos de depresión y el nivel educativo.

El primer factor es la edad y uno de los más determinantes en el rendimiento cognitivo tanto en los pacientes con gliomas como en la población sana. A partir de los 60 años y en ausencia de enfermedad orgánica se evidencia una disminución en la velocidad del procesamiento de la información, fallos en la recuperación de la misma y una menor eficacia de la memoria a corto plazo (Abrey, 2012). Este aspecto se mantienen en pacientes con gliomas, ya que

la variable edad explica las diferencias en las puntuaciones de las pruebas cognitivas, de tal forma que aquellos enfermos con menor edad presentaban mejor rendimiento en:

- Pruebas de rendimiento cognitivo general (Tucha, Preier & Langem, 2000; Kayl & Meyers, 2003).
- Pruebas de rendimiento de funciones específicas, como por ejemplo, razonamiento abstracto, memoria verbal episódica y menor velocidad en el procesamiento de la información (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Giovagnoli, 1999; Sanz, Olivares & Barcia, 2011^a).

Incluso algunos investigadores han señalado que esta variable tiene mayor influencia en el rendimiento cognitivo de estos pacientes, frente a otras variables médicas como la histología del tumor o el volumen del mismo (Kayl & Meyers, 2003). En la interpretación de estos datos es necesario considerar diferentes aspectos que pueden interferir, como por ejemplo que los gliomas de alto grado son característicos de pacientes con edades más avanzadas (edad media de aparición 62 años) frente a aquellos con gliomas de bajo grado (característicos de la tercera década de vida), la comorbilidad con otras patologías y el frecuente consumo de fármacos en personas de mayor edad (Kaleita et al., 2004). Así, estas circunstancias pueden afectar las puntuaciones obtenidas por los pacientes en las pruebas cognitivas y dificultan la identificación del peso específico de cada una de las variables en las alteraciones cognitivas.

El segundo de los factores alude a la comorbilidad de síntomas entre los gliomas y otras patologías. La literatura general informa que la presencia de una enfermedad neurológica previa al diagnóstico de glioma, como por ejemplo la esclerosis múltiple, puede influir de forma negativa en el rendimiento neuropsicológico o cognitivo del paciente (Nieto, Sánchez, Barroso, Olivares & Hernández, 2008). En la misma línea, ciertas enfermedades sistémicas, tales como la hipertensión arterial o la diabetes, pueden favorecer la existencia de un deterioro cognitivo ligero (Vicario & Martínez, 2007; De Quesada, Reyes & Díaz, 2008).

El tercer factor hace referencia a los síntomas de depresión, definidos como una de las manifestaciones más frecuentes, incluso más que otras neurológicas (Taphoorn & Klein, 2004). Sin embargo, los datos sobre la relación entre estos síntomas y las alteraciones cognitivas son contradictorios ya que no se han hallado los mismos datos en todas las investigaciones revisadas. Por un lado, algunos investigadores informaron de la relación entre los síntomas de depresión y los siguientes dominios cognitivos: a) procesos atencionales y motivación (Anderson, Taylor & Whittle, 1999) y b) memoria verbal (antes y después de la cirugía) y en fluidez fonológica (antes de la cirugía) (Talachchi et al., 2011). Por el contrario, otros investigadores (Blonski et al., 2012; Flechl et al., 2012; Santini et al., 2012) no han hallado correlación entre los déficits cognitivos y los síntomas de depresión antes de la cirugía en pacientes con gliomas en hemisferio izquierdo.

La última variable intrínseca al paciente se refiere al nivel educativo que muestra correlación con el rendimiento cognitivo en estos pacientes (Giovagnoli, 1999; Bosma et al., 2007; Silva, Miotto, De Lucia & De Aguiar, 2007). Estos autores postularon que los enfermos con nivel de educación mayor presentaban mejor rendimiento en las pruebas cognitivas, porque podían poseer más recursos que facilitarían la adaptación a los déficits o incluso pudieran disponer de una “reserva cognitiva” que permitiera compensar estas alteraciones y así postergar su aparición. Por el contrario, otros investigadores no evidenciaron diferencias en el rendimiento de las diferentes funciones cognitivas de acuerdo a esta variable en pacientes con tumores cerebrales (Archibald et al., 1994; Miotto et al., 2011; Santini et al., 2012).

4.2. Factores relativos a la enfermedad

En la actualidad no hay duda que el principal factor de las alteraciones cognitivas en estos pacientes es el propio glioma, como se ha desarrollado anteriormente. No obstante, diferentes investigadores analizaron otros factores relacionados con el tumor que pueden potenciar estas alteraciones. Entre las más importantes caben destacar: la progresión de la enfermedad, la lateralidad y localización del glioma, así como su grado histológico.

La progresión de la enfermedad, se postula como una de las variables más importantes para explicar los déficits y el deterioro cognitivo de pacientes con gliomas de bajo y alto grado (Archibald et al., 1994; Meyers et al., 2000; Torres et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005; Bosma et al., 2007). De nuevo, las funciones cognitivas que más parecen estar influidas por el crecimiento del tumor son: memoria, destreza psicomotora y funciones ejecutivas. Uno de los datos más relevantes de esta variable es que la presencia de declive cognitivo o un empeoramiento del mismo pueden predecir la progresión o recurrencia radiológica de la lesión con un mes de anterioridad (Meyers et al., 2000; Armstrong et al., 2003; Torres et al., 2003).

La ubicación cerebral de la lesión (hemisferio y el lóbulo afectado) puede influir en los déficits cognitivos de estos pacientes de acuerdo a la organización cerebral de las funciones cognitivas (Imagen 3). Sin embargo, los datos relativos al tipo de efecto o función afectada son contradictorios en la actualidad, hecho que no debería resultar insólito ya que el deterioro global o difuso puede ser más característico que el específico de la localización anatómica del glioma.

Respecto al hemisferio afectado, en un importante número de estudios no se han observado diferencias en las funciones cognitivas valoradas de acuerdo a la lateralidad del glioma en los diferentes momentos de la enfermedad o años después de los tratamientos adyuvantes (Archibald et al., 1994; Meyers et al., 2000; Tucha, Preier & Langem, 2000; Giovagnoli et al., 2005; Douw et al., 2009; Flechl et al., 2012). Por el contrario, otros autores han informado de alteraciones específicas, principalmente en funciones relativas a la memoria:

- Hemisferio izquierdo: se asocia con fallos o menor rendimiento en procesos de memoria verbal (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Hahn et al., 2003; Miotto et al., 2011) o en fluidez fonológica (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Hahn et al., 2003).
- Hemisferio derecho: se asocia con fallos o menor rendimiento en tareas de reconocimiento visual y memoria episódica visual (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Bosma et al., 2007; Correa et al., 2007; Miotto et al., 2011).

En relación al lóbulo afectado, diferentes investigadores han señalado la relación existente entre la ubicación en lóbulo frontal y las alteraciones en funciones ejecutivas (fluidez fonológica y formación de conceptos) de pacientes con gliomas de bajo y alto grado (Klein et al., 2001; Klein et al., 2002; Alvarán et al., 2007; Miotto et al., 2011), mientras que otros refirieron que los fallos en memoria se han asociado con gliomas en lóbulo temporal (Meyers, Weitzner, Valentine & Levin, 1998; Blonski et al., 2012). Por el contrario, en otros estudios no se encontró la relación entre determinados déficits en funciones ejecutivas o memoria y la localización de la lesión (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Meyers et al., 2000; Talacchi et al., 2011; Flechl et al., 2012).

En los últimos años se está comenzando a considerar el papel de la sustancia blanca en el rendimiento cognitivo y su posible afectación en estos pacientes por la naturaleza infiltrante de los gliomas. De esta forma, la presencia de déficits inespecíficos en varios dominios cognitivos podría explicarse por el compromiso y/o destrucción de la sustancia blanca y de estructuras subcorticales periféricas a la lesión (Fox et al., 2005; Bosma et al., 2007; Correa et al., 2007; Blonski et al., 2012). Recientemente, ha surgido un cuerpo de conocimiento que pone de manifiesto la implicación de dicha sustancia en el funcionamiento de diferentes procesos cognitivos (Tirapu, Ríos-Lago & Maestú, 2011). El mecanismo subyacente parece ser la noción de redes neurales distribuidas que conectan diferentes estructuras cerebrales, causando una desconexión entre las mismas si se produce una alteración o daño en la sustancia blanca.

En último lugar, los estudios que comparan los déficits cognitivos de acuerdo a la estadificación de la malignidad del glioma (alto y bajo grado) son escasos y aunque no hay datos concluyentes, parece que aquellos tumores más agresivos (grado III y IV) se asocian con una mayor severidad o frecuencia de las alteraciones cognitivas. Por otro lado, otros autores (Duffau et al., 2003) señalaron que los pacientes con gliomas de alto grado pueden presentar déficits más difusos y globales, a diferencia de aquellos con patologías de bajo grado que exhiben alteraciones más específicas. En este sentido, Jurado, Molet & Junqué (1994) señalaron que antes de la cirugía

los pacientes con gliomas de alto grado presentaban un mayor número de alteraciones en diferentes procesos del lenguaje, memoria verbal y praxias constructivas, con respecto a los de bajo grado. Además, estos últimos pacientes recuperaron el funcionamiento cognitivo después de la cirugía, obteniendo puntuaciones similares a las de su grupo normativo. Los resultados son similares a los aportados por otros investigadores que indicaron diferencias en memoria visual (Miotto et al., 2011) y atención alternante (Meyers et al., 2000) de acuerdo al grado de malignidad del glioma, presentando peor rendimiento aquellos enfermos con lesiones de alto grado. Por otra parte, Talacchi et al. (2011) y Santini et al. (2012) indicaron que el grado de malignidad influía en el rendimiento cognitivo, de tal forma que los gliomas de grado III y IV mostraban un mayor número de déficits cognitivo antes de la cirugía y que después de la misma estos pacientes experimentaban una mejoría en las puntuaciones de las pruebas cognitivas, posiblemente asociada con la disminución del edema y del efecto de masa.

Las causas de las diferencias en el deterioro cognitivo y las alteraciones asociadas entre pacientes con gliomas de alto y bajo grado están basadas en los trabajos publicados por el grupo de Duffau (Duffau et al., 2003; Duffau, 2008; Duffau, Gatignol, Mandonnet, Capelle & Taillandier, 2008; Duffau, 2009), los cuales describen el fenómeno de neuroplasticidad. Según estos autores, los gliomas de bajo grado tienen un crecimiento lento e insidioso que permite compensar a nivel neuronal el efecto del tumor, lo que se asocia a déficits de menor gravedad y focalizados frente a aquellos presentes en gliomas de alto grado. En estos últimos pacientes, el tumor se caracteriza por un rápido crecimiento que no permite la puesta en marcha de mecanismos de compensación y reorganización neuronal, asociándose a alteraciones cognitivas globales y difusas que enmascaran los déficits específicos de la localización de la lesión.

4.3. Factores relativos a los tratamientos

La información relacionada con estos factores quizá es la más difícil de interpretar de forma adecuada debido a que los tratamientos pueden producir un efecto positivo en el

funcionamiento cognitivo de estos pacientes por el control de la enfermedad y de los síntomas asociados. Sin embargo también pueden generar unos efectos secundarios o alteraciones cognitivas, tanto de forma aguda como de forma demorada (Abrey, 2012) sin que haya mucha información al respecto en el momento actual. Otra de las cuestiones que es necesaria considerar en la interpretación de los datos es el efecto sinérgico a nivel cognitivo que se puede producir por los tratamientos oncológicos adyuvantes (Bosma et al., 2007). Entre los tratamientos más importantes están: a) cirugía; b) radioterapia; c) quimioterapia y d) tratamientos de soporte.

4.3.a) Cirugía

La cirugía es una de las variables menos estudiadas dentro de este campo debido a la dificultad de realizar la valoración neuropsicológica antes de la exéresis de la lesión. Los escasos estudios han arrojado datos contradictorios sobre su papel en las diferentes funciones cognitivas probablemente por cuestiones metodológicas (tiempo transcurrido desde la cirugía y la valoración, así como la falta de acuerdo en los dominios o procesos valorados). En este sentido se observan dos tipos de resultados que no son incompatibles, que aparecen resumidos en la Tabla 37:

- a) La cirugía se asocia a daños cognitivos transitorios.
- b) La cirugía produce una mejoría o preservación de este funcionamiento en los pacientes con gliomas.

En el primer tipo, algunos autores han observado un declive en diferentes funciones cognitivas: atención alternante, velocidad en el procesamiento de la información, fluidez fonológica, memoria verbal y diversas funciones lingüísticas (comprensión, repetición, deletreo y escritura) (Teixidor et al., 2007; Correa et al., 2008; Talacchi et al., 2011; Santini et al., 2012). Como se refleja en la Tabla 37, en estos estudios el tiempo transcurrido entre la cirugía y la valoración neuropsicológica posterior fue menor a los tres meses, oscilando entre los siete días y

los dos meses. Así, los déficits asociados pueden ser considerados como efectos agudos de la cirugía propios del edema posterior a la craneotomía, similares a los déficits previos y focales o circunscritos a la localización de la lesión (Teixidor et al., 2007; Duffau, 2009). Para obtener información sobre los efectos específicos de la cirugía en pacientes con gliomas se ha llegado al consenso de que las valoraciones neuropsicológicas se realicen a los tres meses de ésta, una vez que se haya resuelto el edema vasogénico (Tucha, Preier & Langem, 2000; Duffau et al., 2003; Teixidor et al., 2007; Duffau, 2009). Sin embargo Kaleita et al. (2004) y Bosma et al. (2007) ponen de manifiesto que en el tercer mes de la cirugía pueden existir otros factores, como por ejemplo los tratamientos oncológicos adyuvantes y los de soporte, que influyen en el rendimiento cognitivo y, por tanto, sesgan esta información.

En el segundo tipo de resultados se muestra una mejoría tras la cirugía en el rendimiento de diferentes funciones cognitivas: memoria y fluidez fonológica (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Tucha, Preier & Langem, 2000; Santini et al., 2012) o un mantenimiento del rendimiento cognitivo previo (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Talacchi et al., 2011). Así, Duffau et al. (2003), Duffau (2009) y Ek et al. (2010) han señalado que estos resultados pueden ser más evidentes en gliomas de alto grado porque la disminución del efecto de masa es más notable en estos y, a su vez la exéresis puede prevenir la aparición de alteraciones cognitivas.

4.3.b) Radioterapia

Esta es la modalidad de tratamiento sobre la que mayor número de estudios se han realizado, analizando el efecto de la misma en pacientes con gliomas de bajo grado, como ya se ha señalado. Existen diversos estudios experimentales y de revisión científica (Sanz, Olivares & Barcia, 2011^b; Soccianti et al., 2012) que muestran datos sobre los déficits asociados a este tipo de tratamiento en gliomas de bajo grado, repasan los mecanismos fisiopatológicos y factores asociados a dichos déficits, así como, otras cuestiones metodológicas igual de relevantes en este campo de conocimiento.

Como puede observarse en la Tabla 40, los datos sobre alteraciones cognitivas asociadas a la radioterapia en estos pacientes son discrepantes, probablemente por la metodología aplicada en cada uno de los estudios, identificándose cuatro tipos de resultados que se exponen a continuación.

- En primer lugar, en un importante número de investigaciones se identifican déficits o alteraciones cognitivas asociadas a la RT, principalmente en memoria y que describen variaciones en el rendimiento cognitivo en los cinco años posteriores a la finalización del tratamiento. En estos estudios se ha evidenciado una correlación directa entre las puntuaciones cognitivas (atención, velocidad procesamiento información, memoria y funciones ejecutivas) y la presencia de atrofia cerebral y leucoencefalopatía, en las pruebas de neuroimagen (Surma-aho et al., 2001; Armstrong et al., 2002; Postma et al., 2002). Algunos investigadores identificaron diferentes patrones de deterioro cognitivo en estos pacientes, destacando los resultados propuestos por Correa et al. (2007; 2008). Estos observaron un deterioro cognitivo global al año y un déficit específico en memoria visual a partir de los tres años de la finalización de la RT.

Dentro de estos estudios, un reducido número ha analizado exclusivamente el papel de la memoria en pacientes sometidos a este tratamiento (Armstrong et al., 2000; Armstrong, Stem & Corn, 2001; Armstrong et al., 2002), diferenciaron entre el rendimiento en dominios verbales y visuales de los pacientes con gliomas de bajo grado que recibieron RT. Así, hallaron un declive en memoria verbal-semántica entre los tres y seis meses después de este tratamiento, seguido de mejoría a los doce meses que equiparaba estas puntuaciones con las obtenidas antes de la aplicación del tratamiento. Los autores definieron los cambios en memoria verbal como efectos inmediatos de la RT, asociados a procesos de desmielinización que se recuperaron de forma espontánea (Armstrong et al., 2000; Armstrong, Stem & Corn, 2001). Respecto a la memoria visual, hallaron déficits en ésta de forma previa al tratamiento de RT, seguidos de un patrón de recuperación clínica hasta los cinco años después de la misma

y un posterior deterioro a partir del sexto año de la aplicación de la RT. Por ende, concluyeron que la mejoría observada en los cinco primeros años en el rendimiento en aprendizaje visual y en recuperación de esta información, se debe al beneficio de la RT sobre el control del tumor. Para ambos tipos de memoria, estos autores señalaron que las alteraciones se producen en las fases de recuperación de la información, sin identificarse alteraciones en aprendizaje, en la codificación o reconocimiento de la misma ni en funciones ejecutivas o en la velocidad del procesamiento de la información (Armstrong, Stem & Corn, 2001). En este sentido, el interés de estos autores por analizar el rendimiento en memoria se produce por las siguientes razones:

- a) Correcto funcionamiento de los procesos mnésicos es dependiente de otras funciones (orientación, atención o funciones ejecutivas) (Tabla 36).
 - b) Papel clave de la memoria en el rendimiento adecuado de otros dominios o procesos cognitivos (lenguaje, habilidades visoespaciales o funciones ejecutivas)
 - c) Sensibilidad de las estructuras cerebrales implicadas en la misma (áreas prefrontales, lóbulo temporal y regiones talámicas) a sufrir daños por el propio tumor o por los tratamientos adyuvantes, principalmente la radioterapia (Meyers et al., 1998).
-
- En otros estudios no se identificaron alteraciones o deterioro cognitivo asociado a la RT en pacientes con gliomas de bajo grado (Hammack et al., 1995; Vigliani, Sichez, Poisson & Delattre, 1996; Laack et al., 2005). Incluso diferentes investigadores señalan que este tratamiento, al igual que otros, puede proporcionar una mejoría o estabilización del estado del funcionamiento neuropsicológico, debido al control que se ejerce sobre la enfermedad (Taphoorn et al., 1994; Armstrong et al., 2000; Taphoorn, 2003). En este sentido Vigliani et al. (1996) indicaron que los pacientes que recibieron este tratamiento mostraban un estado neurológico preservado y un adecuado nivel funcional durante más tiempo, frente a aquellos que no lo recibieron. En la misma línea, Laack et al. (2005) observaron una mejoría a los 18

meses en inteligencia y memoria verbal en los pacientes que habían recibido RT, que no se produjo en el grupo que no había recibido tratamiento radioterápico.

- En tercer lugar, algunos investigadores han intentado identificar el papel de determinadas características de la RT, como la modalidad de su aplicación o las dosis administrada, en la aparición de deterioro cognitivo. En este sentido, se ha hallado un peor rendimiento en pacientes que recibieron este tratamiento de forma holocraneal para las siguientes funciones: dominios atencionales (velocidad procesamiento información), habilidades visoespaciales, memoria visual o inteligencia general, con respecto a aquellos que fueron tratados con RT focal (Gregor et al., 1996; Surma-aho et al., 2001). Por otra parte, la dosis total y/o fraccionada de radiación también se asoció con un mayor número de alteraciones en determinados dominios neuropsicológicos. Así, Klein et al. (2002) y Douw et al. (2009) informaron que los pacientes que recibían dosis fraccionadas iguales o mayores a 2 Gy, presentaban mayor deterioro en memoria. Otros autores (Brown et al., 2003; Taphoorn & Klein, 2004) han señalado que radiaciones iguales o superiores a 60 Gy se asocian a un mayor riesgo de presentar alteraciones cognitivas, principalmente en memoria visual (Correa et al., 2007; Correa et al., 2008), atención (Postma et al., 2002; Douw et al., 2009), inteligencia general (Surma-aho et al., 2001), fluidez fonológica (Correa et al., 2008) ó funciones ejecutivas (Douw et al., 2009).
- En cuarto lugar, el estudio de Bosma et al. (2007) es uno de los pocos que analiza el impacto y los efectos secundarios de la RT a nivel cognitivo en enfermos con gliomas de alto grado (Ver Tabla 38). Los investigadores informaron que los pacientes mostraban alteraciones en el funcionamiento psicomotor, en velocidad de procesamiento de la información y funciones ejecutivas, antes de la aplicación de este tratamiento adyuvante. En la primera valoración después de la RT (8 meses), el deterioro cognitivo que se evidencia (atención, velocidad del procesamiento de la información, función psicomotora y memoria de trabajo) no se asoció al tratamiento radioterápico sino a la progresión de la enfermedad y al uso de fármacos

antiepilépticos. En la segunda valoración posterior a la RT (16 meses después de la RT), se mantuvo el deterioro cognitivo en las diferentes funciones (velocidad de procesamiento información, destreza psicomotora, funciones ejecutivas y memoria de trabajo) de forma independiente a la progresión de la enfermedad. En este momento, los autores señalaron que los tratamientos oncológicos (RT y PCV) y el efecto sinérgico entre ambos fueron los principales factores asociados a este deterioro cognitivo.

Tabla 40. Resumen de los estudios que analizan el impacto cognitivo de la RT en pacientes con gliomas de bajo grado

Autores	Muestra estudio	Diseño	Variables independiente	Domínios cognitivos	Resultados
Taphoorn et al. (1992)	14 pacientes con gliomas de bajo grado, con una media edad 46 (24-66 años)	Transversal. El tiempo transcurrido desde el final de tratamiento de RT oscilaba entre: 12 meses y 135 meses	Estudio piloto descriptivo VI: tiempo desde cirugía y RT (al menos un año)	<ul style="list-style-type: none">- Aprendizaje y memoria verbal- Memoria visual-Interferencia- Fluidez categorial- Atención sostenida y selectiva- Razonamiento y planificación- Habilidades visoespaciales	Prevalencia déficits cognitivo: <ul style="list-style-type: none">- 64,3% déficits severo-moderado en interferencia- 64,3% déficits leve-severo en recuerdo verbal inmediato- 57,1% déficits leve-severo en atención selectiva No existe correlación entre la percepción subjetiva de problemas cognitivos y las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicológicas
Taphoorn et al. (1994)	Grupo ₁ : 20 pacientes LGG RT+ Grupo ₂ : 21 pacientes LGG RT- Grupo ₀ : 19 personas sanas	Retrospectivo 3,5 años	VI: Patología oncológica (LGG vs G ₀) VI: tratamiento RT (RT+ vs. RT-) Dosis recibida: 45-63 Gy	Función ejecutiva y lenguaje: fluidez categorial, comprensión y planificación y previsión Atención: concentración, sostenida y velocidad procesamiento información Memoria verbal Procesos no verbales implicados en hemisferio derecho	Los pacientes con glioma (G ₁ Y G ₂) tienen un rendimiento menor en: <ul style="list-style-type: none">- Aprendizaje y memoria verbal- Interferencia- Atención selectiva- Fluidez verbal No diferencias en puntuaciones neuropsicológicas entre los dos grupos de gliomas de bajo grado (G ₁ Y G ₂) No existe relación entre rendimiento neuropsicológico y aplicación de RT Percepción subjetiva de peor rendimiento cognitivo general en pacientes con afectación hemisferio izquierdo
Gregor et al. (1996)	Grupo ₁ : 12 pacientes LGG RT holocraneal (WBRT)*** Grupo ₂ :13 pacientes LGG RT focal	Retrospectivo 6 años desde fin de tratamiento con RT	VI: tipo de tratamiento RT (WBRT vs. RT focal) Dosis media WBRT: 43 Gy Dosis media RT focal: 54 Gy	Inteligencia premórbida Razonamiento abstracto y formación conceptos Organización perceptiva Atención y memoria visual	Alteraciones neuropsicológicas en toda la muestra: Mayor deterioro pacientes con WBRT en: atención, memoria visual, formación conceptos y organización visoespacial Factores asocian a mayor deterioro: tipo de tratamiento RT (WBRT) y tiempo desde fin tratamiento (+ tiempo > deterioro)

Autores	Muestra estudio	Diseño	Variables independiente	Dominios cognitivos		Resultados
Vigliani et al. (1996)	Grupo I: 17 pacientes gliomas grado II y III RT+	Prospectivo LB y 4 años después de finalización RT	VI: tratamiento RT (RT+ vs. RT-) VI: Efecto de la RT focal (LB, 4 años después de fin tratamiento) Dosis total: 54 Gy	Nivel inteligencia Funciones ejecutivas Memoria verbal y visual Atención y velocidad de procesamiento de la información	No hay deterioro cognitivo asociado a RT: rendimiento neuropsicológico es similar antes de la RT y después. Pacientes RT+ preservan mejor estado neurológico y nivel funcional	
Armstrong, Stern & Corn (2001)	Grupo I: 22 pacientes LGG RT+ Grupo II: 24 personas sin enfermedad	Prospectivo LB, 3, 6 y 12 meses después RT	VI: patología oncológica (LGG vs. no patología) Dosis total: 53 Gy	Atención Memoria trabajo Memoria verbal	Memoria verbal semántica sensible RT Efecto RT asociado fallos en almacenamiento y no a procesos atencionales y en funciones ejecutivas	
Surma-aho et al. (2001)	Grupo I: 28 pacientes LGG RT+ Grupo II: 23 pacientes LGG RT-	Retrospectivo más 7 años desde fin tratamiento	VI: tratamiento RT (RT+ vs. RT-) RT: 19 WBRT y 9 RT focal Dosis media: 60 Gy	Inteligencia verbal Rendimiento intelectual Memoria verbal Atención y memoria visual Leuco-encefalopatía (RM pruebas neuroimagen)	Peor rendimiento pacientes RT+ en: nivel intelectual, memoria visual y porcentaje de olvido visual Mayor nivel leuco-encefalopatía del hemisferio afectado en pacientes que recibieron RT Leuco-encefalopatía correlaciona con peor rendimiento memoria	
Armstrong et al. (2002)	G: 26 pacientes LGG RT+ <					

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Muestra estudio	Diseño	Variables independiente	Domínios cognitivos	Resultados
Klein et al. (2002)	Grupo ₁ : 104 pacientes LGG RT+ Grupo ₂ :91 pacientes LGG RT- Comparación con grupo control: 100 pacientes con lesiones hematológicas cerebrales y 195 personas sanas	Transversal, retrospectivo. Más de 6 años desde fin tratamiento RT+ más de 6 años desde el diagnóstico en pacientes RT-	Vi: tipo lesión oncológica (LGG vs. tumores hematológicos vs. sin enfermedad) Vi: tipo de tratamiento RT recibido (10 pacientes WBRT vs. 94 pacientes RT focal) Dosis total: 55 Gy	Índice inteligencia Percepción y habilidad psicomotriz Memoria verbal Atención y funciones ejecutivas	Pacientes con gliomas bajo grado peor rendimiento cognitivo, con respecto a otras patologías y personas sanas Glioma: factor más relevante del mayor deterioro cognitivo Pacientes RT+ menores puntuaciones neuropsicológicas, con respecto a pacientes RT-Mayores déficits cognitivos en dosis RT > 2Gy Fármacos epilepsia correlaciona con alteraciones atencionales y en funciones ejecutivas
	Postma et al. (2002)	Grupo ₁ : 23 pacientes LGG RT+ Grupo ₂ :16 pacientes LGG RT- 4 años desde diagnóstico	Transversal, retrospectivo 5 años desde fin tratamiento	Vi: tratamiento RT (RT+ vs. RT-) Vi: tipo de tratamiento RT (4 pacientes WBRT vs. 19 pacientes RT focal) Dosis media: 54 Gy (45-64 Gy)	Velocidad grafomotora Atención y procesamiento información Memoria Leuco-encefalopatía y atrofia cerebral (RM y TAC: pruebas neuroimagen)
Torres et al. (2003)	Muestra total: 22 pacientes con: tumores cerebrales primarios 8 pacientes tenían gliomas de bajo grado	Prospectivo LB, 3 y 6 primeros meses después tratamiento, 12 y 24 meses	Vi: progresión enfermedad oncológica (LGG) vs. no progresión Vi: tratamiento RT (RT+ vs. RT-) Dosis recibida: 45-63 Gy	Nivel intelectual premorbido: Memoria Atención y velocidad procesamiento información Malestar emocional	Factor más determinante del deterioro cognitivo es la progresión de la enfermedad oncológica No alteración neuropsicológica asociada RT
Laack et al. (2005)	Grupo ₁ : 10 pacientes LGG RT+ Grupo ₂ : 10 pacientes LGG RT- Mortandad experimental en el último seguimiento	Longitudinal, prospectivo. Los momentos medida: LB, cada 18 meses, hasta llegar a los 5 años	Vi: Efecto de la RT focal (LB vs. cada momento de medida posterior al tratamiento) Vi: dosis aplicada (50,4Gy vs. 64,8Gy)	Estado mental general Coeficiente inteligencia Atención: velocidad procesamiento información y atención alternante Función ejecutiva	No diferencias puntuaciones neuropsicológicas entre los grupos en ningún momentos medida Mejora rendimiento inteligencia y memoria verbal No declive asociado RT

Autores		Muestra estudio		Diseño		Variables independiente		Dominios cognitivos		Resultados	
		Pacientes con gliomas de bajo grado sometidos a cirugía (biopsia o craneotomía), divididos en dos grupos:		Retrospectivo y transversal ≤ 24 meses fin tratamiento 							

Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales

Autores	Muestra estudio	Diseño	Variables independiente	Dominios cognitivos	Resultados
Douw et al. (2009)	Muestra inicial: 130 pacientes LG Grupo ₁ : 58 pacientes RT+ Grupo ₂ : 72 pacientes RT- Muestra final: 65 pacientes Grupo ₁ : 33 pacientes RT+ Grupo ₂ : 32 pacientes RT-	Prospectivo primer momento: 6 años después de fin tratamiento segundo momento: 12 años después de fin tratamiento	Vi: Efecto RT focal (cada momento de medida posterior al tratamiento) Vi: tratamiento RT (RT+vs. RT-) Dosis total: 56 Gy	Velocidad procesamiento información y funcionamiento psicomotor Funciones ejecutivas Memoria verbal Memoria trabajo	Seis después tratamiento RT: No existen diferencias entre ambos grupos en ninguna variables neuropsicológicas Doce años de fin tratamiento: pacientes RT+ presentan un mayor déclive cognitivo y puntuaciones RT- se estabilizan

* RT+: recibir tratamiento de RT; **RT-: no recibir RT; *** WBRT: RT holocraneal; ‡: LG: gliomas bajo grado; †LB: línea base; ¥ QT: quimioterapia

4.3.c) Quimioterapia

La baja prevalencia de los gliomas y la falta de sensibilidad a la quimioterapia de algunos tumores astrocitarios son las principales causas de la escasa información sobre su influencia en el rendimiento cognitivo de los pacientes con gliomas.

Respecto a los gliomas de bajo grado, no se han hallado estudios que analicen de forma sistemática el efecto de los diferentes agentes citostáticos en el funcionamiento de los diferentes dominios. Sin embargo, se sospecha que los pacientes con oligodendrogliomas pueden presentar alteraciones cognitivas tras la administración de determinados agentes quimioterápicos (Carmustina, Ciclofosfamida o Vincristina), comunes al tratamiento de enfermos con neoplasias sistémicas y que producen el fenómeno de *Chemobrain* (Abrey, 2012; López-Santiago, Cruzado & Feliu, 2012).

En una investigación reciente (Blonski et al., 2012) se analizó el efecto de la Temozolamida (TMZ) en el rendimiento cognitivo, en la calidad de vida y en la reducción del tamaño del tumor en pacientes con gliomas de bajo grado. Las características especiales este estudio fueron: a) la TMZ se aplicó de forma neoadyuvante después de la confirmación histológica de la lesión, y b) valoración de una amplia gama de dominios cognitivos, mediante la aplicación de una batería compuesta por instrumentos neuropsicológicos con adecuadas propiedades psicométricas. Después de la aplicación de la quimioterapia, un elevado porcentaje de pacientes (70%) mostraba déficits en al menos tres procesos cognitivos, principalmente en memoria episódica verbal y funciones ejecutivas (inhibición y fluidez fonológica). Por el contrario, los autores indicaron que la muestra analizada no presentaba alteración en memoria no verbal y en habilidades visoespaciales. No obstante, el carácter transversal del estudio no permite afirmar que los déficits presentes en estos pacientes se asocian únicamente a la aplicación de la quimioterapia.

Respecto a los gliomas de alto grado, los datos se limitan principalmente al efecto de la TMZ, observándose un mantenimiento en el funcionamiento cognitivo asociado a este

tratamiento. En este sentido, Hilverda et al. (2010) observaron un elevado porcentaje de déficit al comienzo de los tratamientos oncológicos adyuvantes (84,6% en dominios atencionales y en funciones ejecutivas), seguido del siguiente patrón de rendimiento:

- A las 6 semanas del comienzo del tratamiento concomitante de RT y TMZ: el 69,2% de los pacientes mantuvieron déficits en algún dominio cognitivo, con el siguiente funcionamiento: 31% mejora en un dominio; 31% empeora en un dominio; 8% mejora en un dominio y empeora en otro.
- En el 3^{er} ciclo de TMZ (entre 3 y 4 meses después del tratamiento concomitante con RT): el 30,6% déficits en un dominio cognitivo y 54% en dos o más dominios, con el siguiente funcionamiento: 84,6% mantenían el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.

En otro estudio realizado por Gállego et al. (2011) en pacientes mayores de 70 años, se observó una estabilidad en las puntuaciones de las pruebas cognitivas y en el rendimiento funcional asociada a la utilización de la TMZ, aunque no indicaron la duración de esta estabilidad.

Por otra parte, Wefel et al. (2011)^a analizaron la relación entre el funcionamiento cognitivo y un nuevo agente quimioterápico (Bevazizumab) en pacientes con gliomas de alto grado que muestran progresión (Tabla 38). Estos autores observaron un peor rendimiento cognitivo de forma previa a la aplicación de la segunda línea de quimioterapia y una posterior mejora o mantenimiento de las funciones, seis semanas después de la misma. El dato más relevante de este estudio fue que el deterioro cognitivo de los pacientes se asoció a la progresión de la enfermedad y no al tratamiento oncológico adyuvante.

Por su parte, los mecanismos fisiopatológicos de la quimioterapia van a ser específicos del agente utilizado y actualmente son poco conocidos en pacientes con gliomas (Abrey, 2012). La administración de carmustina, cisplatino, metrotrexate y/o citarabina parece aumentar la vulnerabilidad a sufrir daño en las “*neural stem cell*”, desmielinización, procesos inflamatorios y

daño microvascular. Asimismo, algunos investigadores señalan que la quimioterapia puede tener un efecto sinérgico con la RT e interferir de forma negativa en el rendimiento cognitivos de estos pacientes (Bosma et al., 2007; Abrey, 2012).

4.3.d) Tratamientos de soporte

En pacientes con gliomas, las crisis epilépticas y el edema vasogénico son unos de los síntomas más frecuentes y, la influencia de los fármacos antiepilépticos y los corticoides en el rendimiento cognitivo es un aspecto de interés en el ámbito de la investigación y de la práctica clínica. No obstante, no está determinado de forma sistemática el papel que ejerce cada uno de ellos en la cognición de pacientes con gliomas de bajo y alto grado (Giovagnoli, 2012).

Respecto al tratamiento antiepiléptico, diversas investigaciones han mostrado la relación entre estos fármacos y la cognición tanto en personas sanas como en población con epilepsia (Loring, Marino & Meador, 2007). Los resultados obtenidos (Parck & Kwon, 2008; Cavanna, Ali, Rickards & McCorry, 2010) arrojan que los antiepilépticos se asocian con alteración en procesos atencionales y en funciones ejecutivas y dentro de éstos, los fármacos de primera generación (benzodiazepinas, carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona y valproato) provocan mayores déficits, con respecto a los de segunda generación (felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida).

En pacientes con gliomas, los datos mostraron que las crisis epilépticas (Carreño, Donaire & Sánchez-Carpintero, 2008; Motamedi & Meador, 2003) y los fármacos destinados a su control se asocian con mayores déficits tanto en dominios específicos (memoria de trabajo y disminución velocidad procesamiento) como a nivel global (Klein et al., 2003^b; Bosma et al., 2007; Correa, 2010; Giovagnoli et al., 2011). En este sentido, Klein et al. (2003)^b observaron que los pacientes con glioma de bajo grado con tratamiento antiepiléptico presentaban un peor rendimiento en destreza psicomotora y funciones ejecutivas, con respecto aquellos pacientes que no recibían

dicho tratamiento. En la misma línea, Correa et al. (2007) evidenciaron únicamente el efecto negativo de los antiepilépticos en pacientes con gliomas de bajo grado que habían recibido tratamiento oncológico adyuvante. Además, estos autores evidenciaron que el número de fármacos incidía también en el rendimiento cognitivo, de tal forma que los pacientes que necesitaban dos o más tipos diferentes de este tratamiento presentaban un peor rendimiento psicomotor y en funciones ejecutivas, con respecto a aquellos que sólo requerían uno. Otro dato relevante hallado en este estudio fue que los déficits asociados a este tratamiento son mayores con respecto a aquellos asociados a las propias crisis y, que a su vez, se relacionaba con una peor calidad de vida.

Es necesario tener cautela en la interpretación de estos resultados, ya que los estudios realizados hasta la fecha han evaluado el efecto cognitivo de los fármacos de primera generación. En la práctica clínica, se están introduciendo los nuevos tratamientos que se asocian con un menor impacto en las diferentes funciones cognitivas y, por tanto, en la calidad de vida aunque apenas se dispone de información para pacientes con gliomas (Heimans & Reijneveld, 2012).

Respecto al tratamiento de corticoterapia, en población general se considera que su uso prolongado afecta de forma negativa al rendimiento cognitivo, asociándose a déficits en memoria y atención, alteraciones en el estado de ánimo y problemas en el inicio y mantenimiento del sueño (Fietta et al., 2009). Sin embargo, en pacientes con gliomas este tratamiento es útil para disminuir el edema vasogénico, por lo que podría afectar de forma positiva al rendimiento cognitivo, al paliar los efectos neurológicos que se asocian a dicho edema (Wolkowitz, Lupien, Bigler, Levin & Canick, 2004). Así, algunos autores señalaron que este fármaco se asociaba con un mejor rendimiento en procesos de memoria o que no interfería de forma negativa en diferentes funciones cognitivas (Klein et al., 2001; Bosma et al., 2007).

5. Relación entre calidad de vida y rendimiento cognitivo en pacientes con gliomas

Los datos arrojan la presencia de déficits cognitivos en diferentes procesos desde los primeros momentos de la enfermedad. Estas alteraciones parecen ser independientes del grado de malignidad de la lesión, sin embargo los pacientes con tumores más agresivos presentan un deterioro cognitivo más global. Aunque los datos de la evolución de estos déficits son variables de unos estudios a otros, los autores coinciden en que los individuos de mayor edad muestran un deterioro mayor y que se produce un empeoramiento en el rendimiento cognitivo tras la progresión o recidiva del glioma.

Respecto a la implicación de estos síntomas en la calidad de vida de los pacientes con gliomas, la literatura sobre daño cerebral pone de manifiesto que este constructo es dependiente de las alteraciones cognitivas, tanto para enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Alzheimer, demencia de VIH o enfermedad de Parkinson) como para el daño cerebral sobrevenido (ictus o traumatismo craneoencefálico) (Martínez-Martín, 2006; Moreno Gea, 1996). De acuerdo a la definición propuesta por la OMS (WHO, 1994) podría esperarse que la alteración de funciones cognitivas, la pérdida de la capacidad funcional, de la independencia y del rol familiar y social, asociado a los gliomas debe influir de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, podría asumirse que una mayor presencia o gravedad de déficits cognitivos podría producir una peor calidad de vida. Sin embargo, en otras patologías no se ha evidenciado una relación entre el deterioro cognitivo y todas las dimensiones de la calidad de vida y ésta no se produjo de forma lineal sino que puede fluctuar a lo largo del tiempo (Martínez-Martín, 2006).

En pacientes con gliomas, se ha planteado que la valoración de la calidad de vida puede recoger información sobre déficits sutiles o alteraciones en dominios específicos, que no podrían identificarse mediante el examen neurológico (Weitzner et al., 1995; Gregor et al., 1996; Weitzner, Meyers & Byrne, 1996; Bampoe, Ritvo & Bernstein, 1998). Así, la evaluación exhaustiva del funcionamiento cognitivo y de la calidad de vida permite comprender el significado y la valoración subjetiva que cada paciente realiza sobre el mismo déficits. Bampoe, Ritvo & Bernstein

(1998) señalaron que dos pacientes con niveles similares de déficits de memoria pueden valorar su calidad de vida de forma diferente, especialmente si uno de ellos tolera y valora que la alteración no dificulta su vida diaria y, por el contrario, el otro le advierte como un gran problema para su vida diaria. Por otra parte, la presencia de alteraciones en determinadas funciones cognitivas, en la capacidad de introspección del paciente o de manejo y adquisición de la información puede influir la valoración subjetiva del bienestar en los diferentes dominios de la calidad de vida.

A pesar de su relevancia, existe un escaso número de estudios que analicen la relación entre la calidad de vida y el deterioro cognitivo de los pacientes con gliomas, debido principalmente a las dificultades metodológicas en los seguimientos, el elevado consumo de recursos necesarios para realizar estos estudios y las complicaciones asociadas a la enfermedad. Así, los datos obtenidos apuntaron a una fuerte relación entre ambos, generalmente en pacientes con gliomas de alto grado o en una situación de recurrencia de la enfermedad (Osoba et al., 1997; Giovagnoli et al., 2005). Los primeros autores señalaron que las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de memoria, atención y funciones ejecutivas explicaban el 41,6% de la varianza de la calidad de vida en pacientes con gliomas de alto grado en recurrencia. Por otra parte, otros investigadores han hallado una relación entre el deterioro cognitivo y alguno de los síntomas relevantes o de los dominios de la calidad de vida; de esta forma, Brown et al. (2006) observaron que la afectación cognitiva correlacionaba con mayor fatiga y con síntomas de depresión en pacientes con gliomas de alto grado recién diagnosticados. Por su parte, Anderson, Taylor & Whittle (1999) y Wellisch et al. (2002) coincidieron en señalar que la presencia de síntomas clínicos de ansiedad y depresión se asociaba con un mayor deterioro cognitivo en pacientes con tumores cerebrales.

II. TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES

CON TUMORES CEREBRALES

1. Aspectos generales

El estudio de la calidad de vida en la presente investigación consiste en realizar una exhaustiva valoración de los aspectos psicológicos más relevantes, específicamente los síntomas de ansiedad y depresión, así como los déficits neurocognitivos. El análisis de las dimensiones de la calidad de vida específica de tumores cerebrales aporta información clínica de la enfermedad desde la aparición de la misma y del funcionamiento del paciente en las diferentes áreas de su vida. Respecto a la dimensión psicológica, en diversos estudios (Giovagnoli, 1999; Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2005^a; Mainio et al., 2006; Janda et al., 2007; Gazzotti et al., 2011) se indica que los síntomas de depresión son uno de los factores más importantes de la calidad de vida en pacientes con gliomas y, estos parecen determinantes en la experiencia de la enfermedad desde los primeros momentos. Incluso algunos autores (Mainio et al., 2006; Fox, Lyon & Farace, 2007) señalan que estas manifestaciones se definen como el factor predictor más potente de una deficitaria calidad de vida desde la confirmación histopatológica de la lesión o desde la aplicación de los tratamientos oncológicos.

A su vez, los déficits neurocognitivos de los pacientes con gliomas se consideran manifestaciones directas del propio tumor o de alguno de los factores asociados al mismo, presentes desde los primeros momentos de la enfermedad. Estos déficits incluidos dentro de la dimensión psicológica de la calidad de vida, se asocian a un elevado nivel de malestar y pérdida de independencia y por tanto, ejercen un efecto determinante en la calidad de vida global (Gilbert et al., 2000; Meyers et al., 2000; Giovagnoli et al., 2005; Li et al., 2008; Tomaszewski et al., 2010; Wefel, Vardy, Ahles & Schagen, 2011^b). De esta forma, Giovagnoli (2012) indicó que la evaluación de las funciones neurocognitivas contribuía a la medida de la calidad de vida de los pacientes con gliomas, debido a la influencia de estos déficits en la misma y por la reducción en la capacidad de adaptarse a las nuevas necesidades del entorno. El problema radica en que rara vez ha sido analizada la relación entre la calidad de vida y las alteraciones neurocognitivas en estos pacientes

(Giovagnoli et al., 2005), aunque muchos investigadores han asumido una relación directa entre ambas (Taphoorn & Klein, 2004; Liu et al., 2009^b).

Otro aspecto a considerar es la relación entre los déficits neurocognitivos y los síntomas de ansiedad y depresión, documentada en la literatura de daño cerebral. Los datos al respecto indican que un mayor número de síntomas o la gravedad de los mismos se asocia con un peor rendimiento en las pruebas neurocognitivas de pacientes con daño cerebral (Fernández-Guinea, Santomé, Díez-Tejedor, Frank & Barreiro, 2000; Seignourel, Kunik, Snow, Wilson & Stanley, 2008). Respecto a pacientes con tumores cerebrales, un reducido número de investigaciones (Irle et al., 1994; Pringle, Taylor & Whittle, 1999) aportan datos sobre esta relación, con resultados similares a los hallados en diferentes poblaciones con daño cerebral sobrevenido. Por este motivo, su análisis se convierte en uno de los objetivos específicos de la presente investigación.

La presente investigación presenta un diseño longitudinal con tres momentos de medida, que incluye la medida previa a la cirugía, a los tres y seis meses después de la confirmación histopatológica de la lesión. Hasta la fecha no se ha identificado ninguna publicación al respecto en población española, motivo por el cual se diseñó este estudio, que además de valorar el efecto del tumor en la calidad de vida, recoge el efecto de la cirugía y la adición de los tratamientos oncológicos adyuvantes en los otros dos momentos de medida.

En el **Estudio I** se pretende aportar información sobre el efecto del tumor, sin la interferencia de otros factores, en la calidad de vida y en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes, así como conocer el impacto emocional (síntomas de ansiedad y depresión) ante la sospecha de un tumor cerebral. En la literatura general, se indica que el tumor es el factor más determinante en la calidad de vida y en los déficits neurocognitivos de estos pacientes; sin embargo un escaso número de estudios han analizado las consecuencias del mismo, sin la interferencia de otras variables, como por ejemplo los tratamientos oncológicos o los fármacos de soporte para el control de los síntomas. En este primer estudio se desarrollan los resultados de la medida previa a la cirugía, que además de establecer la línea base de los participantes pretende

analizar el papel del glioma en la calidad de vida, en los síntomas de ansiedad y depresión, así como en el rendimiento neurocognitivo sin la influencia de otras variables relativas a los tratamientos que pueden afectar en la misma. Se realiza un análisis descriptivo de las características de la muestra seleccionada y se evalúa: a) calidad de vida específica de los pacientes con tumores cerebrales; b) síntomas de ansiedad y depresión; y c) rendimiento en los principales dominios neurocognitivos. Así, se comparan cada una de las puntuaciones obtenidas de estas variables con los valores referenciales y normativos según proceda. Además, se valora la influencia de los factores más relevantes de la literatura (edad, nivel educativo, género, crisis epilépticas, grado malignidad glioma, hemisferio) en la calidad de vida, ansiedad, depresión y procesos neurocognitivos. En último lugar, se estudia la relación entre estos tres tipos de variables para aportar información sobre la influencia de los aspectos psicológicos en la calidad de vida de estos pacientes.

El **Estudio II** aspira conocer el efecto de la resección quirúrgica de la lesión tres meses después de la misma, tiempo en el que diferentes autores consideran que se ha resuelto el edema vasogénico asociado a la cirugía y las complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico (Tucha, Preier & Langem, 2000; Duffau et al., 2003; Teixidor et al., 2007; Duffau, 2009). En esta investigación, este segundo momento de medida coincide con el final de la radioterapia en el mayor número de pacientes, y por lo tanto se espera que puedan aparecer los efectos neurotóxicos inmediatos de esta técnica de tratamiento (Sheline, William & Smith, 1980). De igual forma que en el primer momento de medida, se comparan las puntuaciones de los cuestionarios aplicados respecto a los datos normativos y se examina la influencia de los diferentes factores recogidos en la literatura en las variables de estudio tres meses después de la cirugía y se analiza de nuevo la relación entre la calidad de vida, síntomas de ansiedad y depresión, así como los procesos neurocognitivos.

El **Estudio III** coincide con los seis meses de la cirugía para la resección del glioma, tiempo en el que se espera hubieran remitido de forma completa las complicaciones post-quirúrgicas,

resultado los efectos inmediatos, directos de la radioterapia. Además los pacientes que reciben quimioterapia oral en este momento de medida continúan con su administración, lo que permite conocer el efecto de la misma en las variables psicológicas a estudio. El objetivo principal es valorar el efecto del tiempo en la calidad de vida y en las variables psicológicas a estudio de estos pacientes y poder aportar una exhaustiva información sobre la situación clínica en los primeros meses desde la confirmación histopatológica del glioma.

La comparación de los resultados anteriores y este tercer momento de medida, permite reconocer la evolución de la calidad de vida de los pacientes con gliomas en los seis primeros meses de su enfermedad. Al igual que en los anteriores momentos de medida, se comparan las puntuaciones obtenidas relativas a la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo con los valores normativos para cada instrumento. Y se analiza la influencia en este constructo y en las variables psicológicas por parte de los factores que se han reconocido en la literatura como moduladores.

En último lugar, se ha estudiado la relación entre la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como las variables neurocognitivas seis meses después de la cirugía y se determina el papel predictor de las variables psicológicas iniciales en la calidad de vida en este momento de la enfermedad.

Para realizar la investigación se diseña un procedimiento de evaluación de la calidad de vida específica de tumores cerebrales, de acuerdo a los principios recogidos por el grupo de WHOQOL (1995) que permiten una correcta evaluación de dicho constructo dentro del enfoque psicométrico: a) valoración subjetiva; b) multidimensionalidad; c) variabilidad en el tiempo, y d) inclusión de aspectos positivos y negativos. Además, el instrumento seleccionado para la evaluación de la calidad de vida debe cumplir con los criterios psicométricos indicados por le Medical Outcomes Trust (2002), que se recogen en la Tabla 24. Entre los instrumentos de evaluación de la calidad de vida en Oncología, el Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Brain Tumor (FACT-Br; Weitzner et al., 1995) se centra en aspectos psicosociales de la

enfermedad y esta característica le hace más idóneo para que el estudio de la calidad de vida en pacientes con gliomas, por la importancia que las variables emocionales y cognitivas tienen sobre ésta.

La evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión, además de los ítems registrados en las escalas de calidad de vida, se realiza con la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983) que permite solventar la infravaloración de la prevalencia de los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer. Este cuestionario además de presentar cualidades psicométricas óptimas, permite que no se solapen las manifestaciones somáticas de los trastornos de estado de ánimo y ansiedad con los propios de la enfermedad oncológica (Grassi et al., 1996), al sustituirlos por manifestaciones cognitivas.

En último lugar, la evaluación neurocognitiva incluye los mismos procesos que el resto de estudios revisados y que no se ciñe exclusivamente a las funciones asociadas a las áreas del glioma. Los instrumentos seleccionados cumplen los criterios óptimos de validez y fiabilidad, así como la mayor parte de estos están validados a población española lo que garantiza una adecuada interpretación de los resultados. Para conseguir los objetivos propuestos, las pruebas neurocognitivas seleccionadas incluye la valoración de funciones que se han mostrado sensibles a los efectos propios de la enfermedad y de los tratamientos asociados (Klein, 2012; Taphoorn & Klein, 2004; Wefel et al., 2011^b): a) dominios atencionales (velocidad del procesamiento de la información y atención alternante); b) procesos relativos a la memoria verbal y visual; c) destreza psicomotora; d) funciones ejecutivas (memoria de trabajo y generación de alternativas); e) habilidades viso-espaciales y f) lenguaje.

2. Variables de estudio

A continuación se describen las variables que se van a analizar en esta investigación que recogen la calidad de vida específica de los gliomas, los aspectos emocionales y cognitivos de la

muestra, así como las variables sociodemográficas y clínicas. En la Tabla 41 se resumen todos los factores y los instrumentos de medida aplicados para su evaluación, y en el apartado de metodología de cada estudio se indicará el papel desempeñado por cada variable.

2. 1. Calidad de vida

De acuerdo a la definición de calidad de vida de la OMS (1994), recogida en el capítulo 6, este constructo se define como la *“percepción personal de un individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones”*. Es un concepto multidimensional y complejo que incluye aspectos personales como salud, autonomía, independencia, satisfacción con la vida; así como, aspectos ambientales como redes de apoyo y servicios sociales, entre otros. En este estudio se operativiza como:

- Dimensión física
- Dimensión social-familiar
- Dimensión emocional
- Dimensión funcional
- Valoración del funcionamiento de acuerdo a los síntomas específicos de los tumores cerebrales.

2. 2. Síntomas de ansiedad y depresión.

Se recoge la frecuencia e intensidad de las respuestas cognitivas, emocionales y conductuales de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, evitando los síntomas de componente somático comunes a la enfermedad física-oncológica, tales como fatiga y cansancio, sensaciones fisiológicas de activación o problemas en la conducta de sueño. Es importante considerar la comorbilidad de estos síntomas en la definición de estas variables y en su

valoración, ya que puede sesgar la prevalencia real dichos trastornos y dificultar el conocimiento de los factores asociados.

2. 3. Variables neurocognitivas

2.3.1. Atención

La atención se considera una serie limitada de procesos que pueden interactuar mutuamente durante el desarrollo de tareas perceptivas, cognitivas y motoras (Ríos, Periañez & Rodríguez, 2011). Uno de los marcos teóricos más utilizados para su estudio es el modelo clínico de la atención de Sohlberg & Mateer (1987, 1989), que identifica estos procesos como jerárquicos y cada nivel atencional requiere el correcto funcionamiento del anterior. En esta investigación la atención se va a operativizar de la siguiente forma:

- Amplitud atencional: número de paquetes de información que una persona es capaz de mantener activos en la memoria de trabajo.
- Atención selectiva: capacidad para seleccionar de entre varias posibilidades la información relevante. Este proceso implica la inhibición de la atención a unos estímulos mientras que se atiende a otros.
- Atención alternante: capacidad que permite cambiar el foco de atención entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes, controlando la información que se está procesando en cada momento.

La correcta evaluación de la atención implica tener en consideración determinados mecanismos (Ríos, Periañez & Muñoz-Céspedes, 2004) que se operativizan del siguiente modo:

- Velocidad de procesamiento de la información: cantidad de información que puede ser procesada en una unidad de tiempo.
- Negligencia: prestar atención a la región del espacio contralateral al hemisferio en el que se ubica la lesión o tumor cerebral.

- Interferencia: mecanismo cognitivo que permite el control de la tendencia de respuestas automáticas o sobreaprendidas.

2.3.2. Función ejecutiva

Luria et al. (1964) citados por Tirapu & Luna (2011), fueron los primeros autores que utilizaron el término de función ejecutiva, explicándola como la capacidad de iniciativa y motivación, formulación de metas y planes de acción y automatización de la conducta. En la misma línea, Muñoz-Céspedes & Tirapu (2001) recogieron el concepto de funciones ejecutivas acuñado por Lezak (1987), para hacer referencia a la capacidad para formular metas, planificar y organizar para lograr objetivos, así como las habilidades implicadas en la ejecución de estos planes y supervisar las respuestas para realizarlas de modo eficaz. Diferentes autores (Baddeley & Hitch, 1974; Shallice, 1982; Stuss & Benson, 1984; Tirapu, Muñoz-Céspedes & Pelegrín, 2011) han intentado completar la definición y el funcionamiento de los procesos ejecutivos a partir de modelos teóricos, que recogen los diferentes componentes implicados para que las persona se adapten adecuadamente a su ambiente e incluyen procesos de control para optimizar el rendimiento cognitivo.

Así, ante situaciones que son novedosas se activa el sistema de atencional supervisor (SAS; Shallice, 1982) que facilita la generación de alternativas cuando la selección rutinaria de operaciones no resulta apropiada para la situación y no hay solución conocida. El SAS permite la activación de procesos ejecutivos de anticipación, selección de objetivos, planificación y monitorización para la toma de decisiones o por el contrario inhibir la respuesta habitual en situaciones similares. El sistema atencional supervisor (SAS) incluye:

- Mantenimiento/manipulación de la información: capacidad de la persona de conservar y manejar información temporalmente. Ésta es material verbal almacenado de forma transitoria en el bucle fonológico.

- Inhibición: capacidad para rechazar estímulos irrelevantes y respuestas habituales ante situaciones novedosas.

Los procesos ejecutivos que implica esta función se operativizan en el presente estudio de la siguiente forma:

- Control mental: capacidad de recuperar información sobre-aprendida y procesar mentalmente la información.
- Memoria de trabajo auditiva: capacidad de ordenar de forma secuencial una serie de números y letras presentados oralmente en un orden especificado al azar.
- Flexibilidad cognitiva: capacidad para alternar de estrategia para la resolución de problemas y para la adaptación a los cambios del ambiente inesperados.
- Generación de alternativas: capacidad que permite valorar la fluidez, iniciativa, uso de estrategias, velocidad, flexibilidad y generación de soluciones. Se considera como la capacidad de fluidez verbal fonológica (evocación del mayor número de palabras que empiezan por una determinada letra, durante un periodo de tiempo determinado).
- Planificación: capacidad de analizar la tarea o el problema, plantear un objetivo, considerar las alternativas y realizar ensayo mental sobre las mismas, posteriormente aplicar la estrategia seleccionada y, por último, valorar el logro o no del objetivo pretendido.

2.3.3. Función psicomotora

La función psicomotora se define como la capacidad mental específica para el control de los actos motores y psicológicos a nivel corporal, que incluye la ejecución con velocidad y destreza de una instrucción que implica movimiento motor (División de la Discapacidad y de la Salud de la OMS; 2001). En el actual estudio este dominio se operativiza como la velocidad y adecuación del trazado de líneas durante la realización de una tarea motora.

2.3.4. Lenguaje

El lenguaje es un proceso cognitivo complejo que supone un sistema de comunicación simbólico, manifestado a través de las lenguas, estructurado y que ayuda a expresar ideas (Portellano, 2005). El lenguaje tiene cuatro competencias principales: capacidad de expresión oral, comprensión del lenguaje hablado, comprensión escrita y escritura. En la actual investigación se operativiza de la siguiente forma:

- Capacidad de nominar verbalmente objetivos por confrontación visual.
- Capacidad de fluidez verbal (semántica): evocación del mayor número de palabras que empiezan por una determinada categoría semántica, durante un periodo de tiempo determinado.

2.3.5. Habilidades viso-constructivas

Este tipo de habilidad hace referencia a la capacidad para planificar, ejecutar gestos para obtener un producto y coordinar ojo-mano durante la realización de una tarea. Específicamente, estas habilidades incluyen la capacidad de organizar una serie de elementos en una relación espacial dada para formar una figura global, guiándose de un modelo visual o mental (Calvo-Merino, 2011). En este trabajo se define como la copia de la representación de un modelo complejo externo.

2.3.6. Habilidades viso-espaciales

Estas habilidades comprenden la capacidad para generar, retener, recuperar y transformar imágenes visuales estructuradas, así como hacer corresponder al objeto un patrón visual con una categoría de significado. Además facilitan la discriminación e identificación de figuras visuales que se representan de forma fragmentada o esquematizada. En este sentido se operativizan de la siguiente manera:

- Organización perceptiva y reconocimiento visual de objetos familiares que aparecen de forma fragmentada.
- Reconocimiento visual de objetos familiares y la habilidad para distinguir detalles esenciales y secundarios.

2.3.7. Memoria

La memoria constituye un sistema funcional complejo de almacenamiento de la información, que se estructura en diferentes procesos y etapas. Existen diferentes modelos teóricos que pretenden analizar y comprender la estructura y funcionamiento de la memoria (de Noreña & Maestu, 2011). Entre los más importantes se encuentran el modelo de multi-almacén de Schacter & Tulving (1994) y el modelo de Moscovitch (1995) basado en la teoría de la modularidad de la mente. De acuerdo con ambos modelos se diferencian tres procesos básicos en la memoria:

- Codificación: conlleva el procesamiento y adquisición de la información a la que se ha presentado atención.
- Almacenamiento: consiste en fijar la información mediante procesos de repetición. La repetición de los elementos la mantiene el tiempo necesario para poder ser considerada y almacenada de forma definitiva. En este nivel puede perderse la información debido al decaimiento de la misma por falta de procesos de repetición o por la presencia de efectos de interferencia.
- Recuperación de la información: se entiende como un proceso mediante el cual la información aprendida pasa de estar inactiva a un estado de activación.

De acuerdo al tiempo transcurrido entre la tarea de codificación de la información y la tarea de recuerdo se pueden diferenciar:

- Memoria inmediata: intervalo de tiempo es nulo.
- Memoria a corto plazo: intervalo de tiempo oscila entre varios segundos a minutos y se pueden producir fenómenos de interferencia o decaimiento de la información.
- Memoria a largo plazo o diferida: el tiempo transcurrido oscila entre 5-30 minutos.

En este estudio la memoria se divide en verbal y visual, y se evalúan diferentes procesos de cada una:

▪ Memoria verbal:

- Nivel de fijación verbal: se define como el número total de ítems presentados en cinco ensayos de codificación de la información.
- Memoria episódica verbal a corto plazo: se define como el número de ítems previamente aprendidos que se evoca tanto de forma libre como con claves después de una tarea de interferencia.
- Memoria episódica verbal a largo plazo: se define como el número de ítems que se evoca de forma libre y con claves 30 minutos después de las tareas de codificación y almacenamiento previo.
- Reconocimiento verbal: se define como el número de ítems que se discriminan como nuevos o como aquellos implicados en la tarea de aprendizaje.

▪ Memoria visual:

- Nivel de fijación de información visual: se describe como el número total de ítems que se codifican durante la presentación visual de la información en una tarea de copia.
- Memoria episódica visual a corto plazo: se describe como el número de ítems que se evoca de forma libre después de un fenómeno de decaimiento tres minutos después.

2. 4. Variables de control o moduladoras

- Variables sociodemográficas
 - Edad
 - Género
 - Densidad de la red de apoyo que se define como las personas con las que convive el paciente: pareja, hijos, familia, compañeros, solo, institución, otros.
 - Situación laboral: activo, paro, incapacidad laboral transitoria, incapacidad total, jubilación, otras.
 - Nivel educativo categorizado como: no estudios o primarios no completos (menos de cinco años); estudios primarios y secundarios (entre cinco y doce años) y estudios superiores o universitarios (más de doce años).
 - Dominancia manual: diestra (mano derecha predominante), zurda (mano izquierda predominante) y ambidiestro (capacidad de usar con la misma habilidad la mano izquierda o la derecha).
- Variables médicas
 - Grado histológico del glioma (grado II, grado III y grado IV).
 - Lateralidad del glioma (hemisferio izquierdo, hemisferio derecho o ambos hemisferio)
 - Localización lóbulo: frontal, temporal, parietal, occipital, ínsula o más de un lóbulo afectado).
 - Cirugía para resección del glioma: craneotomía convencional y craneotomía con mapeo intraoperatoria.
 - Resección del glioma (macroscópicamente completa, subtotal y parcial).
 - Aplicación de tratamiento oncológico: si o no (fase de seguimiento médico), de acuerdo a las decisiones clínicas establecidas en el Comité de Neuro-Oncología.
 - Tratamiento oncológico adyuvante, con los siguientes niveles:
 - Régimen Stupp (RT+TMZ concomitante y TMZ posterior).

- Otros tratamientos oncológicos:
 - RT con quimioterapia intraoperatoria.
 - RT sola.
 - TMZ sola.
- Tratamiento de soporte: corticoterapia (si o no) y antiepiléptico (si o no).
- Progresión de la enfermedad mediante el informe radiológico de la prueba neuroimagen Resonancia Magnética (si o no).

Tabla 41. Variables e instrumentos de medida utilizados en el estudio

Variables estudiadas	Instrumento medida
Calidad de vida específica tumores cerebrales	Functional assessment of cancer therapy scale- brain tumor (FACT-Br)
Ansiedad y depresión	Escala Hospitalaria Ansiedad y Depresión (HADS)
Orientación (espacio, tiempo y persona)	Subescala de orientación WSM-III
Amplitud atencional	Escala dígitos
Atención selectiva	Test de la campana
Velocidad de procesamiento de la información y función psicomotora	Parte A Trail Making Test
Atención alternante	Parte B Trail Making Test
Fluidez categorial semántica	Tarea de evocación categorial semántica
Nominación verbal por confrontación	Test Vocabulario Boston
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Subescala Figuras Complejas WAIS-III
Organización perceptiva	Test de organización perceptual Hooper
Habilidad visoconstructiva	Figura compleja de Rey: Copia de representación de un modelo complejo externo
Nivel de fijación verbal: Memoria inmediata verbal	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)
Memoria episódica verbal a corto plazo: - Libre - Claves	
Memoria episódica verbal a largo plazo - Libre - Claves	
Reconocimiento verbal	
Memoria episódica visual	Figura compleja de Rey
Control mental	Tarea control mental WSM-III
Memoria de trabajo auditiva	Tarea de Letras y Números WSM-III
Habilidad de planificación	Test Mapa Zoo BADS
Fluidez y generación de alternativas	Tarea de fluidez fonológica verbal (FAS)
Variables de control y moduladoras	Entrevista estructura
Antecedentes psicopatológicos previos	Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MIN)

- Variables psicológicas
 - Antecedentes neurológicos familiares (si o no) y tipo.
 - Antecedentes personales psicopatológicos: diagnóstico de trastorno mental, tiempo transcurrido y tratamiento aplicado (psicofarmacológico, psicológicos, ambos). Presencia de algún trastorno psicopatológico del Eje I del DSM-IV, mediante la aplicación de la versión autoaplicada de la escala MINI (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional) (Sheehan et al., 1998).
 - Antecedentes familiares psicopatológico: grado de parentesco, diagnóstico de trastorno mental, tratamiento aplicado (psicofarmacológico, psicológicos, ambos).

3. Instrumentos de evaluación de las variables

3. 1. Functional Assessment of Cancer Therapy Scale-Brain Tumor (FACT-Br; Weitzner et al., 1995)

La versión general del FACT fue creada por Cella et al. (1993) como un instrumento para la valoración multidimensional de la calidad de vida, que aporta información clínica sobre la situación del paciente con cáncer. Posteriormente, Weitzner et al. (1995) desarrollaron y validaron la escala específica para tumores cerebrales (FACT-Br) en una muestra formada por 101 pacientes con tumores cerebrales primarios. La escala está formada por 46 ítems que hacen referencia a cuestiones generales de la calidad de vida y específicas de la localización tumoral, que se distribuyen en las siguientes dimensiones:

- Dimensión física: 7 ítems.
- Dimensión social-familiar: 7 ítems.
- Dimensión emocional: 6 ítems.
- Dimensión funcional: 7 ítems.
- Subescala específica síntomas tumores cerebrales: 19 ítems.

Respecto a la escala específica de tumores cerebrales, los autores consideraron los síntomas que hacían referencia a aspectos cognitivos y neurológicos de la enfermedad, síntomas emocionales y conductuales, cambios en la personalidad y la afectación de los mismos a la vida diaria del propio paciente. Además, se incluyeron cinco ítems que no se tenían en cuenta en la puntuación de la escala de calidad de vida relativas a dolores de cabeza, posibilidad de conducir, parestias y problemas de coordinación.

Para valorar su estado, el paciente debe seleccionar el grado de acuerdo de cada una de las 46 afirmaciones sobre las situaciones reflejadas en cada ítem, en función de una escala tipo Likert de cinco puntos en la que 0 significa nada y 4 es muchísimo. Las preguntas se realizan en el marco temporal de la última semana antes de la valoración.

El rango de puntuación de cada uno de las subescalas o de los apartados de la calidad de vida es el siguiente: 0-28 para cada dominio de bienestar físico, social-familiar y funcional; 0-24 para el bienestar emocional y 0-76 para la subescala de síntomas específicos de tumores cerebrales. De esta forma la puntuación total de la escala FACT-Br oscilará entre 0-184, mientras que la relativa al FACT-G estará entre 0 y 108. Tanto para las dimensiones como para la prueba completa, los valores elevados son indicativos de una mejor calidad de vida.

La corrección de la prueba debe realizarse de acuerdo a las guías de puntuación aportadas por los autores (www.facit.org) y un aspecto que se considera importante es la necesidad de convertir los ítems que están formulados de forma negativa para la corrección de la prueba. En la última versión del FACT-G (versión 4) se han realizado cambios que han consistido en la eliminación de algunos ítems y la modificación en la redacción de algunas cuestiones de negativo a positivo.

Los datos normativos aportados por los autores (Weitzner et al., 1995) aparecen resumidos en la Tabla 1 del Anexo I y se acompañan de la muestra estándar del FACT-G (Cella et al., 1993). Asimismo, en esta tabla se reflejan los resultados publicados por Liu et al. (2009)^b para

pacientes con gliomas de bajo grado y los datos referidos por Webster, Cella & Yost (2003) para la validación de la escala en población sana.

Como se ha indicado anteriormente, esta escala es una de las más aplicadas en el estudio de la calidad de vida de los pacientes con gliomas debido principalmente a la importancia que otorgan a factores neuropsicológicos y a las óptimas cualidades psicométricas del instrumento. En la Tabla 2 del Anexo I, aparece reflejadas las puntuaciones obtenidas por pacientes con tumores cerebrales primarios para la escala FACT-Br, recogidas en la revisión de la literatura científica.

En último lugar, los autores indicaron que las características psicométricas de la escala FACT-Br eran similares a las halladas en la escala general (FACT-G). De esta forma, los índices de validez convergente entre la escala FACT-Br y otros instrumentos (FP-QLI, STAI y BDI) se situaron en torno al 0,5 y el -0,71 para esta población; mientras que los datos de consistencia interna arrojaron coeficientes de correlación iguales o superiores a 0,69 (0,69-0,84), siendo la relación entre la subescala de bienestar funcional y la de síntomas específicos de tumores cerebrales la más robusta. Respecto a la fiabilidad test-retest a la semana, los autores indicaron valores en las diferentes subescalas y en la puntuación total que oscilaban entre 0,60-0,83 señalando que esta medida se muestra sensible al cambio.

3. 2. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond y Snaith, 1983)

Esta escala fue diseñada para valorar la ansiedad y depresión en pacientes médico-quirúrgicos, que sustituye los síntomas somáticos por otros más específicos de la vivencia psíquica del trastorno, para solventar la confusión entre ambos. Aunque no incluye la medida de síntomas psicopatológicos severos, se propone como una buena alternativa para valorar la respuesta emocional a la enfermedad física con la posibilidad de recoger los grados de severidad del malestar emocional (López-Roig et al., 2000).

El cuestionario está formado por 14 ítems dividido en dos subescalas de siete ítems, una correspondiente a los síntomas de ansiedad (preguntas impares) y otra a los de depresión

(preguntas pares). Los ítems de la subescala de ansiedad incluyen las respuestas cognitivas, emocionales y conductuales más frecuentes, que se seleccionaron a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton (1959), evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología propia de su enfermedad física o de los tratamientos asociados. Por el mismo motivo, los ítems de la subescala de depresión se centran en el área de la pérdida de placer, apatía y los sentimientos de tristeza.

La intensidad o frecuencia de cada síntoma se evalúa en una escala Likert de 4 puntos (rango 0 - 3), con diferentes formulaciones de respuesta y con un marco temporal de la semana previa a la valoración. Para cada ítem el paciente tiene que seleccionar la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante este período de tiempo. Así, se obtiene la puntuación de cada subescala, sumando los valores de los ítems impares para la ansiedad clínica y de los pares para la depresión. El rango de puntuación oscila de 0 a 21 para cada subescala y de 0 a 42 para la puntuación global. Los autores propusieron que valores a partir de 8 puntos pueden informar de posibles casos de sintomatología clínica de ansiedad o depresión, mientras que puntuaciones superiores a 11 indican una elevada probabilidad de estos síntomas emocionales. Así los puntos de corte señalados por los autores para cada subescala son:

- 0 – 7 Normal
- 8 –10 Dudoso
- ≥ 11 Problema clínico

Esta escala tiene una alta aplicabilidad debido a su sencillez y brevedad, lo que aumenta la probabilidad de aceptación y capacidad de ser usado como medida de prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con enfermedad física, de evolución del impacto psicológico en procesos de enfermedad y su tratamiento, de predictor de respuestas emocionales posteriores, así como de indicador de la eficacia de las intervenciones psicológicas (López-Roig et al., 2000). En el ámbito de la Psicooncología, se ha recomendado el uso de esta escala como medida del impacto

emocional de la enfermedad o de la dimensión psicológica de la calidad de vida, dada su asociación con el estatus funcional y con otros parámetros.

Para población española, López-Roig et al. (2000) realizaron un estudio de validación en muestra oncológica con diferentes localizaciones tumorales. La aplicación de la escala se realizó en pacientes que estaban en consultas externas, durante la administración de los tratamientos oncológicos adyuvantes y en la hospitalización, de tal forma que el 39% de la muestra estaba en tratamiento activo de la enfermedad. Las puntuaciones medias en cada subescala fueron: ansiedad: 7,79 (D.E.: 5,09), depresión: 6,10 (D.E.: 5,12). Los análisis psicométricos de este estudio de validación arrojaron que los valores del alfa de Cronbach fueron de 0,85 y 0,87 para la subescala de ansiedad y depresión respectivamente, mientras que la fiabilidad test-retest arroja coeficientes de correlación altos y significativos en ambas escalas ($> 0,60$). Para valorar la validez concurrente se aplicó junto con la escala HADS, la Escala de ansiedad estado-rasgo (STAI) (Spielberg, Gorsuch & Lushene, 1982) y la Escala de Depresión de Zung (1965). Se encontraron correlaciones positivas con ambas escalas con valores del coeficiente más altos cuando se trata de ansiedad entre sí o de las medidas de depresión. Respecto a los índices de sensibilidad y especificidad en población oncológica, se establecieron que los parámetros más adecuados para indicar la presencia de síntomas clínicos fueron: puntuación de 9 para la subescala de ansiedad y de 4 para la subescala de depresión. Sin embargo estos datos no son congruentes con los expuestos en la prueba original ya que los resultados obtenidos hacen cuestionar la capacidad de discriminar entre ansiedad y depresión, con cifras de sensibilidad y especificidad bajas. Por este motivo, diversos autores han considerado que esta escala es más apropiada para la detección y cuantificación del malestar emocional (Hammer, Sanjeev, Butterworth & Barczak, 1991), mostrando también una adecuada correlación con los diferentes aspectos de la severidad de la enfermedad física y con otras medidas de la calidad de vida. Por este motivo se ha aconsejado la utilización de la puntuación global de la escala como indicador de malestar emocional, indicando que la puntuación de corte que oscila entre ≥ 12 puntos en pacientes médicos con síntomas

somáticos inexplicados y ≥ 20 puntos en pacientes en cuidados paliativos (Zigmond & Snaith, 1983; Tejero, Guimerá, Farré & Peri, 1986).

En pacientes con tumores cerebrales, la escala HADS ha sido una escala frecuentemente utilizada para la evaluación de los síntomas clínicos de ansiedad y depresión en los diferentes momentos de la enfermedad. Las puntuaciones medias obtenidas para las muestras analizadas aparecen resumidas en la Tabla 3 del Anexo I, y se ha señalado que los datos de prevalencia de ansiedad clínica oscilan entre el 17% y el 61,4%, y de depresión clínica 7% y el 20% (Janda et al., 2007; Kilbridge et al., 2007; Díaz et al., 2009).

3.3. TAVEC, Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (Benedet & Alejandre; 1998)

Este instrumento tiene por objetivo evaluar los diferentes procesos del aprendizaje y memoria verbal. Consta de tres listas de palabras compuestas por elementos de la compra, que se dividen en:

- Lista A de aprendizaje de 16 palabras.
- Lista B de interferencia con otras 16 palabras diferentes.
- Lista C de reconocimiento de 44 elementos.

Las dos primeras (A y B) son idénticas y contienen cuatro categorías semánticas con cuatro palabras cada una de ellas; de estas cuatro categorías hay dos que son comunes en la lista A y B y dos que son diferentes. Las variables que se recogen mediante la aplicación de esta prueba son:

- Memoria inmediata: número total de elementos tras los cinco ensayos de la lista A.
- Interferencia: número total de elementos recordados de la lista B.
- Recuerdo libre a corto plazo: número de elementos de la lista A que se recuerdan a corto plazo de forma libre.

- Recuerdo claves a corto plazo: número de elementos de la lista A que se recuerdan a corto plazo mediante la facilitación de las claves semánticas.
- Recuerdo libre a largo plazo: número de elementos de la lista A que se recuerdan a largo plazo (30 minutos) de forma libre.
- Recuerdo claves a largo plazo: número de elementos de la lista A que se recuerdan a largo plazo (30 minutos) mediante la facilitación de las claves semánticas
- Reconocimiento: número de palabras de la lista A que se reconocen durante la lectura de la lista C.

Las instrucciones de la prueba traducidas del California Verbal Learning Test advierten que no se puede indicar al individuos que se trata de una prueba de aprendizaje y memoria, ni el número de ensayos que se van a realizar. La administración de la prueba consiste en leer la lista A (compra del lunes) en cinco ensayos, solicitándole a la persona que repita los elementos que recuerde después de cada ensayo, independientemente del orden de lectura. Posteriormente se lee la lista B (compra del martes) una única vez y se le indica que repita los elementos que recuerde después de la lectura. Inmediatamente después de concluido el único ensayo de aprendizaje de la lista B, se le solicita al individuo que diga los elementos de la lista A de forma libre y luego con claves (dígame las cosas de la lista del lunes que son especias, herramientas, frutas y prendas vestir). En torno a los veinte minutos después se le vuelve a solicitar a la persona que recuerde la lista A en su forma libre y con claves y posteriormente se lee la lista C para que reconozca si formaba parte de la lista de la compra del lunes.

El tiempo de administración completa de la prueba es de 35 minutos y debe ser aplicada por una persona especializada en Neuropsicología ya que el sistema de valoración es muy complejo y para una correcta interpretación semiológica deben tenerse amplios conocimientos y marcos teóricos subyacentes de memoria. La forma de puntuar consiste en otorgar un punto por cada respuesta correcta de las tareas de fijación, almacenamiento, recuperación y reconocimiento de la información. Para un análisis cualitativo se pueden anotar también las

intrusiones, las perseveraciones, las curvas de aprendizaje y el porcentaje de palabras recordadas en cada región de la lista, así mismo se puede establecer el número de omisiones, los falsos positivos y el índice de discriminación.

Respecto a los datos normativos las autoras indicaron que los procesos de aprendizaje y memoria valorados mediante esta prueba son sensibles a los efectos de la edad por este motivo las puntuaciones medias y las típicas en cada una de las tareas se estratifican de acuerdo a los grupos de edad, como se observa en las Tablas 4-7 del Anexo I.

En relación a los datos psicométricos de la prueba, los índices de fiabilidad de las puntuaciones en los cinco ensayos incluyen: cinco ensayos (0,92); comparando categorías semánticas de dos en dos (0,77) o las cuatro categorías (0,74), y por último el análisis de la fiabilidad de la puntuación total (0,85).

3.4. Subescalas de la Escala de Memoria de Wechsler III (WSM-III; Wechsler, 2004)

La Escala de Memoria Wechsler es un instrumento diseñado para valorar un amplio número de procesos atencionales y mnésicos, que está validado en población española (TEA Ediciones, 2004). La prueba contiene un total de 11 test, seis de los cuales se consideran principales y los restantes son optativos. Para el presente estudio se han utilizado las subescalas de información y orientación, dígitos directos e inversos, control mental y letras y números.

3.4.1.- Información y orientación.

Esta escala contiene varias preguntas sobre aspectos elementales que permiten conocer el nivel de orientación de la persona, se considera una prueba de *screening* para detectar si existe un nivel significativo de desorientación. La aplicación se realiza de forma oral y el individuo también debe contestar de forma oral, otorgándose un punto a cada ítem acertado y la puntuación total oscila entre 0 y 13. En el ítem de estimación del tiempo se considera la respuesta correcta si la diferencia entre el tiempo estimado y el real es menor de 30 minutos. En último

lugar, Wechsler indica que es raro encontrar puntuaciones por debajo de 11 entre los 16 y 65 años, por debajo de 10 entre los 66 y los 73 años y por debajo de 9 a partir de 74 años. Las bajas puntuaciones pueden deberse a diferentes factores tales como desorientación, fallos en la producción del lenguaje (afasia), déficits de atención, baja motivación u otros problemas cognitivos.

3.4.2.- Dígitos.

Esta subescala se compone de dos partes de aplicación independiente, dígitos en orden directos y en orden inverso, obteniéndose información de la amplitud de la memoria inmediata. La correcta ejecución de esta tarea requiere el funcionamiento adecuado de concentración, control mental y memoria de trabajo. En ambos casos, se lee en voz alta al individuo una serie de números y la parte de dígitos directos debe repetir la secuencia en el mismo orden que se ha presentado y en la segunda parte se deberá hacer en orden inverso.

La puntuación e información obtenida en este apartado es la siguiente:

- a) puntuación directa por cada acierto en la escala de dígitos directos (máxima 16) y en la escala de dígitos inversos (máxima 14 puntos).
- b) número máximo de ítems que el paciente es capaz de evocar siendo 9 en la forma directa y de 8 en la forma indirecta.

Al igual que en el resto de subescalas de esta prueba, el rendimiento en estos dos procesos está determinado por la variable edad por este motivo las puntuaciones medias se diferencian de acuerdo a diferentes subgrupos de edad de la muestra de validación de la prueba (Tabla 8 del Anexo I).

3.4.3.- Control mental.

La persona examinada debe realizar diversas tareas simples y automáticas verbales a la mayor velocidad posible, aunque con diferentes grados de dificultad. El proceso de control mental aquí valorado se define como la capacidad para recuperar información superaprendida y procesarla mentalmente con rapidez. Las tareas que se solicitan a la persona consisten en enumerar:

- a) Del uno al veinte.
- b) El abecedario.
- c) Días de la semana.
- d) Meses del año.
- e) Del veinte al uno.
- f) Días de la semana hacia atrás.
- g) Meses del año hacia atrás.
- h) Contar de seis en seis empezando por el 0 y después de cada número decir el día de la semana, empezando por el lunes.

La puntuación obtenida en esta prueba se divide en:

- Precisión, que corresponde al número de errores cometidos. La puntuación será 0 cuando el sujeto no obtiene ninguna respuesta correcta, 1 si comete un error y dos si no comete ningún error.
- Tiempo empleado en la ejecución perfecta de la tarea, cuando no se comente ningún error se bonifica la ejecución rápida de ésta.

Con estas dos formas de puntuar se obtiene la puntuación de cada uno de los ocho elementos, cuya puntuación máxima será 40 y la mínima 0. Las puntuaciones más elevadas

indican un mejor rendimiento en las tareas de control mental y una mayor rapidez en el procesamiento de la información.

3.4.4.- Letras y números

Esta subescala se considera una medida de la memoria de trabajo, mediante estímulos auditivos, cuya tarea consiste en recordar y reordenarlos sin olvidar ninguna parte de la información. El autor original de la escala señala que esta tarea es diferencialmente sensible a diferentes problemas neurocognitivos (procesos atencionales, memoria episódica y funciones ejecutivas).

El examinador lee series de dígitos y letras que el individuo inmediatamente debe repetir, ordenando en primer lugar los números de forma secuencial (menor a mayor) y, en segundo lugar las letras alfabéticamente. La subescala consta de siete elementos con tres secuencias de números y letras, cada una, y por la ejecución correcta de cada secuencia se concede un punto. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones de los siete elementos y ésta oscila entre 0 y 21. Se considera incorrecta toda respuesta en la que se omita algún número o alguna letra y aquellas en las que no se respete el orden debido.

Los datos normativos se obtuvieron mediante la transformación de las puntuaciones directas de cada grupo de edad en centiles y luego en puntuaciones escalares, que son el resultado de convertir estas últimas en una nueva puntuación de media 10 y desviación estándar 3 (Tabla 9 del Anexo I). Para la subescala de información y orientación, la distribución de las frecuencias se alejaba de la curva normal y por ello los datos normativos se aportan en puntuaciones centiles (Tabla 10 del Anexo I).

Respecto a los datos psicométricos de la edición validada al castellano, los coeficientes de fiabilidad de los test e índices principales de esta prueba son mayores a la edición anterior, con un alfa de Cronbach que osciló entre 0,74 y 0,93, con una fiabilidad mediana de 0,81. La validez de constructo entre las subescalas y los índices generales de la prueba se analizaron para cada

subgrupo de edad, evidenciándose desde valores de correlación bajos (0,20) hasta más elevados (0,90) tal y como se refleja en el manual técnico. En la correlación entre evaluadores se obtuvieron índices elevados que superaban 0,9, de igual forma que ocurría en la prueba original.

3.5. Test de la campana (Gauthier, Dehaut & Joannette, 1989).

Este test evalúa la atención selectiva mediante un procedimiento de cancelación de figuras, para lo que se entrega al paciente una hoja de papel tamaño DINA-4 en la que hay 330 siluetas de objetos comunes: llaves, serruchos, coches, guitarras, teteras, pistolas, nubes, casas, caballos, peces, manzanas y árboles. Entre todos los distractores hay 35 estímulos diana (campanas) distribuidas aleatoriamente de cinco en cinco, cada una de las siete franjas verticales. La tarea del individuo consiste identificar y señalar con un bolígrafo todas las campanas en un tiempo máximo de cinco minutos. La puntuación se realiza registrando varios elementos:

- El tiempo empleado en segundos.
- El número de campanas localizadas en cada franja, en cada hemisferio (las tres franjas de cada lado), en la zona central.
- El número de estímulos diana total (máximo 35).

En el estudio original (Gauthier Dehaut & Joannette, 1989) se registraron las puntuaciones medias para el grupo control (personas sanas) y para otros dos grupos con daño cerebral (trombosis en el hemisferio derecho o en el izquierdo) resumidas en la Tabla 11 del Anexo I. El 50% del grupo control no cometió errores y el otro 50% cometió tres, motivo por el cual los autores señalaron que la presencia de tres o más errores a uno u otro lado de la página podrían indicar déficits en atención selectiva y en la lateralización de la atención (Gauthier & Joannette, 1992). Los autores informaron que las variables sociodemográficas (edad, género y nivel educativo) no influían en la ejecución de la tarea ni para pacientes con patología cerebrales ni para el grupo control de personas sanas.

Los datos de fiabilidad en población española hacen referencia a personas mayores con sospecha de Alzheimer (Sanz & Roa, 2003), obteniéndose un valor adecuado del alfa de Cronbach igual a 0,68.

3.6. Trail Making Test (A y B) (Army Individual Test Battery, 1944).

Este instrumento fue creado para valorar la atención visual sostenida, secuenciación, flexibilidad mental, rastreo visual y habilidad grafomotora en pacientes con daño cerebral. La prueba consta de dos partes:

- En la primera (TMT-A) el individuo tiene que conectar mediante líneas y de forma consecutiva, de menor a mayor, 25 números distribuidos al azar en una hoja en el menor tiempo posible.
- La segunda parte (TMT-B) consiste en la conexión mediante líneas de números y letras de forma alternante y consecutiva, es decir, de menor a mayor y en orden alfabético. Al ser una tarea más compleja que la anterior es más prolongada y se considera un buen indicador del daño cerebral, sobre todo del lóbulo frontal.

Para ambas parte, se realizan de forma previa tareas de ensayo. La duración completa del test oscila entre los 5 y 10 minutos. Para la puntuación se registra el tiempo de ejecución en segundos requerido para cada una de las partes y no se contabilizan los errores; sin embargo, algunos autores (Ruíz, Pedrero & Lozoya, 2014) en la actualidad están registrando también los aciertos y errores en cada parte, así como la división entre los tiempos de ambas tareas para indicar cuál es la función afectada.

Respecto a los datos normativos, los trabajos de Tombaugh (2004) son de los más relevantes para la validación y estratificación de la población de acuerdo a la edad y nivel educativo. Los datos aportados por este autor aparecen reflejados en la Tablas 12 y 13 del Anexo I, surgen a partir de un estudio realizado en una muestra de 911 personas con edades entre los 18

y 89 años y dos niveles educativos entre 0-12 años y más de 12 años de educación. El autor obtuvo 18 grupos normativos que se distribuían de la siguiente forma:

- Edades comprendidas entre los 18 y 54 años: el nivel educativo en el rendimiento de la prueba, por lo que no se establecieron diferencias en los datos referenciales de acuerdo a los años de escolarización.
- Edades superiores a 55 años: el nivel de estudios si influía en la tarea de trazado y de cambio del foco atencional, por lo que los datos normativos se estratificaron de acuerdo a la edad y los años de escolaridad.

Para población española no se han encontrado datos normativos para todos los grupos de edad, sino que hasta la fecha los resultados hacen referencia a los publicados en el estudio piloto de una muestra mayor de 50 años de edad (Ver Tabla 14 del Anexo I).

Respecto a los datos psicométricos de la versión original de la prueba están recogidos en Peña-Casanova, Gramunt & Gich (2004), observándose adecuados valores de fiabilidad (alfa de Cronbach TMT-A: 0,98 y TMT-B: 0,68). En la misma línea, los índices de correlación test-retest al año son del 0,64 y del 0,72 para la parte A y B respectivamente (Snow et al., 1988). Los datos de sensibilidad y especificidad fueron obtenidos en una muestra de pacientes con Enfermedad de Alzheimer, con valores superiores a 0,7 para la identificación de fallos en atención y procesos ejecutivos. Por otra parte, los datos de validez muestran que el TMT-B presentó una fuerte correlación con pruebas de inteligencia visual y una óptima capacidad para diferenciar la presencia de daño cerebral, ambos indicadores de la adecuada validez concurrente de esta prueba. Para la parte A, se obtuvieron correlaciones elevadas con pruebas de rastreo visual, secuenciación numérica y velocidad psicomotora (Peña-Casanova, Gramunt & Gich, 2004).

En último lugar, esta prueba ha sido una de las más aplicadas en pacientes con gliomas para determinar los déficits en atención y en velocidad de procesamiento de la información. En la

Tabla 15 del Anexo I, se resumen las puntuaciones medias obtenidas por pacientes con gliomas de los estudios revisados.

3.7. Escala de figuras incompletas, subescalas del WAIS-III (Escala de inteligencia de Wechsler para adultos III, Wechsler, 1997).

Esta subescala consiste en la presentación de 25 láminas con dibujos a los que le falta una parte importante que el paciente debe nombrar e identificar en un tiempo límite de 20 segundos por lámina. Entre las funciones implicadas en la ejecución de esta tarea se encuentran: concentración, organización perceptual, habilidad para distinguir detalles esenciales de los secundarios, reconocimiento visual de objetos familiares, razonamiento lógico y memoria visual. Por cada respuesta adecuada dentro del tiempo límite se obtiene un punto, siendo la puntuación mínima 0 y la máxima 25. Las puntuaciones altas en esta subescala indican una buena percepción y concentración, adecuada atención a los detalles, habilidad para establecer una serie de aprendizajes de forma rápida y habilidad para diferenciar detalles relevantes de los irrelevantes. Por el contrario, las puntuaciones bajas podrían suponer fallos en atención sostenida, elevados niveles de ansiedad que afectan a la concentración y una inadecuada preocupación por los detalles relevantes.

La ejecución de la prueba comienza en el elemento 6 y si la persona acierta éste y el siguiente ítem 7, se concede un punto también a los elementos anteriores. Por el contrario, si el sujeto falla en los elementos 6 y 7 se aplican los cinco primeros elementos en orden inverso hasta que acierte dos consecutivos. La tarea termina cuando se cometen 5 fallos consecutivos.

Es importante tener en cuenta que para considerar una respuesta correcta no es necesario que se dé el nombre exacto de la parte que falta, basta con una descripción clara de la misma; también se puntúa si la persona en vez de dar una respuesta verbal, señala la parte concreta del dibujo. Sin embargo, se considera error cuando el sujeto señale esa parte, pero invalide la respuesta dando un nombre completamente incorrecto.

Los datos normativos de esta escala se reflejan en la Tabla 16 del Anexo I, como puntuaciones escalares de acuerdo a cuatro grupos de edad. La tipificación de la muestra se realizó de la misma forma que en la escala WSM-III, transformando las puntuaciones directas a puntuaciones escalares. Esta información se recoge en el manual de la prueba para población española.

Respecto a las características psicométricas de la prueba, el índice de fiabilidad de esta subescala se ha obtenido a partir de correlaciones test-retests, con resultados que oscilan entre 0,60 y el 0,80. Respecto a la validez concurrente, se estableció la relación entre esta prueba y Stanford-Binet con un valor de 0,82. La validez predictiva también ha sido demostrada sobre bases empíricas, ya que puede establecer la conducta futura de un individuo.

3.8. Test de organización visual de Hooper (HVOT; Hooper, 1958)

Este test se considera una prueba breve para el estudio de la organización visual de estímulos, que inicialmente se desarrolló para la detección de pacientes con alteración cerebral. Consta de 30 láminas con dibujos de objetos cotidianos que han sido cortados en dos, tres o cuatro partes colocados en diferentes posiciones, de forma que el paciente tiene que reconocer y nominar el objeto. La forma de administración puede ser tanto individual como en grupo y tiene que ser aplicada por personal sanitario debidamente entrenado. El tiempo de administración oscila entre 10 y 15 minutos y la puntuación máxima es de 30. Por cada dibujo acertado se otorga un punto, estableciéndose diferentes rangos de acuerdo a la probabilidad de deterioro en la función cognitiva. Peña-Casanova, Gramunt & Gich (2004) señalaron que no se hallan correlaciones entre el rendimiento en esta prueba (puntuaciones) y el género y el nivel educativo de los pacientes, no existen datos claros sobre la influencia de la edad en esta habilidad.

En el estudio original, los datos normativos diferenciaban tres grupos que se dividían en adolescentes estudiantes, universitarios y ancianos que vivían en una residencia, presentando las siguientes puntuaciones medias: a) estudiantes instituto puntuación media 25,43 (D.E.: 5.04); b)

estudiantes universitarios puntuación media 25.64 (D.E.: 3.98), y c) ancianos institucionalizados 18.57 (D.E.: 4.31). Sin embargo, no hay constancia de que esta prueba haya sido validada en población española con y sin alteración neurológica. El autor del instrumento diferenció la siguiente graduación de acuerdo a las puntuaciones directas de la muestra original:

- 25-30: rendimiento normal
- 20-24: déficit leve
- 10-19: déficit moderado
- 0-9: déficit severo o grave.

Respecto a las características psicométricas, los datos de fiabilidad test-retest indican un coeficiente de concordancia de 0,86 (Lezak, 1995) y en sujetos ancianos una fiabilidad test-retest de 0,86 (Levin, Llabre & Reisman, 1991). La fiabilidad en pacientes hospitalizados es de 0,80 (Gerson, 1974). La consistencia interna es de 0,72 y en relación a la validez concurrente se ha mostrado una elevada correlación entre HVOT y cuatro subtest del WAIS (cubos, rompecabezas, figuras incompletas e historias).

3.9. Test de Copia y de reproducción de memoria de figuras geométricas complejas (Rey, 1958).
6ª Edición adaptación al castellano (1997).

Este test fue diseñado con el objetivo de valorar la capacidad visoconstructiva y memoria visual, aunque su aplicación permite además obtener información sobre otros procesos cognitivos, tales como la planificación y de organización, identificación de estrategias de resolución de problemas y función psicomotora. La tarea consiste en la producción de una figura sin significado de elevada complejidad geométrica por su riqueza de detalles que consta de dos partes:

- Primera A, ensayo de copia.
- Segunda B, ensayo de memoria a los tres y treinta minutos.

El tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos excluyendo el ensayo diferido y ésta debe de producirse por una persona con experiencia en la evaluación semiológica y del proceso de ejecución. La figura que se presenta reúne tres características esenciales: ausencia de significado evidente, fácil realización gráfica y estructura de conjunto lo bastante complicada para exigir una actividad analítica y organizadora.

En relación a la puntuación, se señala que existen diferentes sistemas para su corrección siendo el más conocido el desarrollado por Osterrieth (1944) y adaptado por Taylor (1959). La puntuación máxima es de 36 puntos y la figura se divide en 18 unidades y cada una de ellas es puntuada de forma separada, con $\frac{1}{2}$, 1 o 2, según la exactitud (correcto, deformado e irreconocible) y la ubicación (bien o mal situado).

Respecto a los datos normativos, existe diferentes estudios en distintos países e incluso dentro del mismo país, pero cada uno de ellos con muestras de sujetos relativamente pequeñas. Para la población española existe una versión comercializada por TEA ediciones, con datos normativos estratificados en grupos de edad de 5-7 años; 8-10 años; 11-12 años y 13 años en adelante, tal y como se refleja en la Tabla 17 del Anexo I. Por otra parte, se han publicado recientemente datos españoles en adultos mayores de 50 años en los que se consideran las variables edad y escolaridad recogidos en Peña-Casanova, Gramunt & Gich (2004).

En relación a los datos psicométricos, los resultados de fiabilidad varían de acuerdo a los estudios publicados, aunque la mayoría aportan índices altos de fiabilidad inter-jueces (0,8-0,99) (De la Cruz, Seisdedos & Cordero, 1997). En personas ancianas los coeficientes de fiabilidad test-retest son bastante bajos, observándose variaciones entre 0,56-0,68 para la copia y 0,57-0,77 para el ensayo de memoria a los 3 minutos (Peña-Casanova, Gramunt & Gich, 2004).

3.10. Test de Vocabulario de Boston (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 2001).

Este instrumento forma parte del Test de Boston para el diagnóstico de la afasia (Goodglass, Kaplan & Barresi, 2001) adaptado para población española por Goodglass, Kaplan,

Barresi & García-Albea (2005). Esta subescala valora de forma genérica la capacidad de denominación de elementos por confrontación visual, que consiste en la presentación de 60 elementos ordenados en dificultad creciente durante un tiempo máximo de 20 segundos cada uno. En el caso de no dar la respuesta correcta de forma espontánea se procede a facilitar una pista semántica y si tras ésta tampoco se produce el acierto se aporta la clave fonética. La aplicación debe hacerse por personal clínico debidamente entrenado y el tiempo de administración es de 15-20 minutos.

Para la puntuación de la prueba se deben registrar los siguientes parámetros: número de respuestas correctas espontáneas, número de ayudas semánticas proporcionadas, número de ítems correctos después de la ayuda semántica, número de ayudas fonéticas proporcionadas, número de ayudas después de la ayuda fonética proporcionada. Se obtiene una puntuación final como sumatorio de las respuestas correctas espontáneas y las respuestas correctas tras la pista semántica, siendo la puntuación máxima 60 y la mínima 0.

Los datos normativos de esta prueba están incluidos en el manual original del test completo de valoración de la afasia y aparecen resumidas en la Tabla 18 del Anexo I. Los autores han diferenciado las puntuaciones medias de la muestra de acuerdo a diferentes grupos de edad, por considerarse una variable que influye en el rendimiento de la prueba. Por otra parte, Spreen & Strauss (1998) han recogido las puntuaciones centiles aportados por Tombaugh & Hubley (1997), corregidos para la edad y el nivel educativo (años de estudios) que se incluyen en la Tabla 19 del Anexo I.

Para población española únicamente se ha hallado un estudio piloto (Quiñones-Úbeda, Peña-Casanova, Gramunt & Comas, 2004) en una muestra de adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 20 y 49 años de edad. La puntuación media obtenida en este instrumento fue de 51,84 (D.E.: 3,91) y con un rango de puntuación que oscilaba entre 37 y 58. En este estudio los autores señalaron la existencia de una relación entre la puntuación de la prueba y la escolaridad de la muestra, de tal forma que el mayor número de años de estudios se asociaba

con un mejor rendimiento en denominación verbal; mientras que no se observó relación con la variable edad. Como consecuencia de estos resultados, fue necesario aplicar correcciones para la variable escolaridad, es decir restar para cada dos años de escolaridad un punto de la puntuación total.

En relación a los datos psicométricos, Peña-Casanova, Gramunt & Gich (2004) recopilaron las diferentes publicaciones en las que se evidencian elevados valores de correlación entre esta prueba y el instrumento original de 85 ítems (0,92-0,96). Por otra parte, los índices de alfa de Cronbach entre ambas formas fue de 0,96 y la fiabilidad test-retest osciló entre 0,62 y 0,89. Respecto a los datos de validez, se ha demostrado que este cuestionario presenta una alta correlación con las pruebas de fluidez verbal, con un coeficiente 0,52 para individuos con o sin enfermedad neurológica.

3.11. Fluidez verbal

Estas tareas implican la generación de alternativas, en este caso de palabras de acuerdo dos criterios: 1) evocación categorial semántica, y 2) fluidez verbal fonológica.

3.11.1. Evocación categorial semántica.

El objetivo es valorar la capacidad de acceder y evocar elementos del almacén léxico y semántico, asociada con niveles de lenguaje de significación. La tarea consiste en solicitar al paciente que diga nombres de animales en el periodo de un minuto de tiempo, solicitándole que repita la tarea con la categoría de vegetales (frutas y verduras) y con la de nombres propios de personas. Para cada una de las categorías evocadas, se otorga un punto por cada palabra que diga de forma adecuada evocada en el intervalo de tiempo, obviando repeticiones e intrusiones. No existe una puntuación máxima.

En relación a los datos normativos en España se han desarrollado estudios de validación para la categoría de animales en 445 individuos controles sanos (Benito-Cuadrado, Esteba-

Castillo, Böhm, Cejudo-Bolivar & Peña-Casanova, 2003), observándose que la edad y los años de escolaridad son variables que influyen en el rendimiento de la prueba, obteniéndose una correlación negativa con la primera y positiva con la segunda (Tabla 20 del Anexo I). En otro estudio con población española y con menor tamaño muestral, se obtuvieron puntuaciones medias similares en la ejecución de la prueba, refiriendo el mismo efecto de la variable edad y nivel educativo (Álamo, Mir, Olivares, Barroso y Nierto, 1999) (Tabla 21 del Anexo I).

En último lugar, los datos psicométricos de esta prueba hacen referencia a criterios de sensibilidad y especificidad. De esta forma, Esteba Castillo (1994) establecía que un punto de corte igual o mayor de 15 elementos mostraba una sensibilidad de 0,8 y una especificidad de 0,87, mientras que otros autores indicaron que puntuaciones superiores a 10 discriminan de forma correcta al 93% entre pacientes con Enfermedad de Alzheimer e individuos sanos.

3.11.2. Fluidez fonológica verbal (FAS).

En esta tarea se le solicita al individuo que diga palabras durante un minuto que comiencen por una determinada letra (F, A, S), excluyendo nombres propios, siglas, marcas comerciales y palabras derivadas. Se considera que esta prueba está relacionada con determinadas funciones ejecutivas a nivel de comportamiento verbal.

Respecto a los datos normativos, se ha hallado un estudio (Álamo, Mir, Olivares, Barroso & Nieto, 1999) para población española que analiza la ejecución fonológica y semántica en 75 personas sin enfermedad neurológica ni psiquiátrica, con edades comprendidas entre 16 y 90 años (Tabla 22 del Anexo I). Al igual que en la tarea de fluidez semántica, el rendimiento en esta prueba está afectado por la edad y el nivel educativo de la persona motivo por el cual se clasifican los datos normativos de acuerdo a estas dos variables (Tabla 21 del Anexo I). Los resultados obtenidos en este estudio indicaron que el 25% de los individuos obtenían puntuaciones inferiores al percentil 12 en fluidez fonológica, lo que indicaba fallos en esta función; mientras que para fluidez semántica el porcentaje de afectación era el 5% de la muestra.

Unos de los datos normativos más considerados en el estudio de la fluidez fonológica son los aportados por Tombaugh, Kozak & Rees (1996) y recogidos por Spreen & Strauss (1998). La muestra de este estudio estuvo formada por 1566 personas sin enfermedad neurológica ni psiquiátrica, con edades comprendidas entre los 16 y 95 años de edad con diferentes niveles educativos (Ver Tabla 23 del Anexo I).

Respecto a los datos psicométricos, los índices de fiabilidad test-retest de estas tareas son elevados, en torno al 0,70 al año en población anciana, mientras que este dato es de 0,88 en adultos entre los 20 y 42 días de repetición de la prueba (Spreen & Strauss, 1998). Estos mismos autores han indicado que no se observa efecto de práctica y que no hay interferencia en la fiabilidad a corto plazo. Respecto a los datos de validez concurrente, se han observado correlaciones en la ejecución entre esta tarea con otros cuestionarios o subescalas verbales del WAIS (Spreen & Strauss, 1998). Por su parte, la información relativa a la validez de constructo pone de manifiesto que estas tareas se asociaban con pruebas que evalúan habilidades de conocimiento verbal y operaciones mentales abstractas (Lezak, 1995; Spreen & Strauss, 1998).

3.12. Test del Mapa Zoo (Escala de BADS: Behaviorual assessment of the dysexecutive syndrome) (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans, 1996).

Esta tarea se incluye dentro de la escala BADS que tiene por objetivo analizar las diferentes funciones ejecutivas, recogidas en el síndrome disejecutivo. En el test del mapa del zoo se solicita a la persona que planifiquen una ruta para visitar seis de las doce localizaciones designadas previamente sobre un mapa, de acuerdo a unas reglas que deben tenerse en cuenta. Estas incluyen comenzar en la entrada y finalizar en el área de descanso, utilizar los caminos sólo una vez, sin poder retroceder sobre ellos, excepto en los lugares indicados con unos puntos. El mapa y las reglas han sido contruidos de modo que sólo son posibles cuatro alternativas para no infringir ninguna de las normas del test. La prueba consta de dos tareas con el mismo objetivo pero con instrucciones diferentes:

- La primera tarea consiste en una versión de alta demanda en la que se valoran las habilidades de planificación, rigurosamente puestas a prueba. En esta parte es importante que se planifique con antelación el orden en que se visitan los lugares designados y si el individuo simplemente sigue el orden indicado en las instrucciones se obtendrá la máxima puntuación de errores.
- La segunda tarea consiste en realizar la ruta de acuerdo al orden señalado y cumpliendo las mismas reglas. Si en esta tarea el paciente sigue directamente las instrucciones se producirá una actuación sin errores, obteniendo así la máxima puntuación en la prueba.

Por tanto, la primera tarea conlleva habilidades de planificación y se considera de mayor demanda, mientras que la segunda tarea consiste en la comprensión de las instrucciones y la habilidad para seguir una estrategia concreta impuesta.

La forma de puntuar es similar en las dos tareas: se recogen el número de aciertos y el número de errores, se restan ambas puntuaciones y se obtiene una puntuación final que se transforma en puntuaciones perfiles que oscilan de 0 a 4 (a mayor puntuación mejor rendimiento). Los baremos de la escala se realizaron a partir de un grupo de personas sin daño cerebral, transformando la suma de los perfiles de cada prueba en puntuaciones centiles que aporta información sobre el rendimiento ejecutivo general. De forma específica para la subescala del mapa del zoo los autores aportaron la puntuación media y la desviación típica tanto por pacientes con daño frontal como por personas sanas (grupo control):

- Grupo de pacientes con daño cerebral frontal: 1,97 (D.E.: 1,41) puntuación media del perfil del mapa del zoo.
- Grupo control de personas sanas: 2,44 (D.E.: 1,13) puntuación media del perfil del mapa del zoo.

Los datos psicométricos se detallan ampliamente en el manual para la población original (sujetos sanos), señalándose índices elevados en la fiabilidad y elevadas correlaciones entre las escalas, con valores que oscilan entre 0,9-0,99. Los datos de validez se obtuvieron a partir de la correlación entre el rendimiento en las escalas de esta batería y el porcentaje de problemas ejecutivos, de tal forma que las puntuaciones obtenidas en el Test del Zoo eran las que más correlacionaban con porcentajes en problemas ejecutivos.

3.13. Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI abreviada. Versión en Español 5.0 (Ferrando, Bobes-García, Gibert, Soto & Soto, 2000).

La MINI (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional) es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Este instrumento está dividida en módulos que corresponden a los principales diagnósticos psiquiátricos e identificados por letras, las respuestas son de si o no a cada pregunta (Sheehan et al., 1998). Se considera que puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento y los autores autorizan su uso libre con fines clínicos o investigadores a instituciones públicas o entidades sin ánimo de lucro. Cada módulo tiene una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno que le permiten al clínico indicar si se cumplen o no los criterios diagnósticos.

Los estudios de validez y de fiabilidad se han realizado comparando la MINI con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para la CIE-10). Y sus resultados demuestran que la MINI tiene una puntuación Kappa para criterios de validez por encima de 0,70 excepto para determinados trastornos de ansiedad que era de 0,40. Además se obtuvieron datos de fiabilidad aceptablemente altos, con valores de Kappa superiores a 0,75. Esta entrevista puede ser

administrada en un período de tiempo mucho más breve (promedio de $18,7 \pm 11,6$ minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados.

4. Procedimiento general de la investigación

En este apartado se describen dos procedimientos:

- a) Primero relativo al proceso aplicado para el desarrollo de la presente investigación, que incluye los tres momentos de medida durante los primeros meses de la enfermedad, la realización análisis estadísticos y la elaboración de las conclusiones.
- b) El segundo hace referencia al procedimiento de intervención médico-quirúrgico que siguen los pacientes con sospecha de glioma al ingresar en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos, cuya descripción pretende facilitar la comprensión del proceso de enfermedad.

4.a) Procedimiento de la presente investigación

El estudio de la calidad de vida de los pacientes con glioma ha tenido una duración aproximada de seis años y seis meses (marzo de 2008-septiembre del 2014) y se ha desarrollado en diferentes fases, tal y como se refleja en la Figura 4.

- Fase 0

Tras elaborar el proyecto de investigación, se tramitó su viabilidad en el Departamento de Docencia del Hospital Clínico San Carlos. Una vez obtenido el permiso para realizar el estudio, se tramitó con la Jefatura de Servicio de Neurocirugía la inclusión de la valoración de la calidad de vida y neuropsicológica en el protocolo asistencial de los pacientes con sospecha de glioma que iban a ser sometidos a cirugía para confirmación histopatológica y resección de la lesión. De tal forma que el consentimiento informado de la craneotomía para gliomas contenía un apartado de

investigaciones clínicas en el que se incluía el estudio de la calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales.

- Fase I:

Presentación en las sesiones clínicas del Servicio de Neurocirugía de los pacientes con posible diagnóstico de tumor cerebral primario, que son susceptibles de recibir tratamiento quirúrgico para resección de la lesión.

Para reclutar a los posibles candidatos de la investigación se comprobó previamente el cumplimiento de los criterios de inclusión y que no presentaban ninguno de los criterios de exclusión (Tabla 42). A continuación un coordinador neurocirujano y un psicólogo describían a los pacientes que cumplían dichos criterios el objetivo del estudio, su inclusión dentro del protocolo asistencial para la craneotomía y la naturaleza longitudinal del mismo.

Tabla 42. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> - Ser mayor de 18 años y menor de 75 años. - Presentar sospecha de glioma de grado II, III y IV. - Candidato para cirugía en el plazo de una semana, con objetivo de resección de la lesión y diagnóstico anatomopatológico. - Presentar una comprensión y expresión adecuada del castellano. - Estado clínico de consciencia y orientación adecuada en el momento del ingreso para poder realizar la valoración psicológica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes psiquiátricos y/o neurológicos graves que impidan la realización de los cuestionarios neuropsicológicos. - Ser menor de 18 años y mayor de 76. - Adicción al alcohol u otras drogas, exceptuando el tabaquismo. - Biopsia previa que confirme diagnóstico anatomopatológico diferente a glioma.

- Fase II:

Aplicación de la batería de evaluación de la calidad de vida y neuropsicológica siempre por la misma persona, que previamente había recibido el entrenamiento adecuado para la administración de las mismas y la recogida de datos. Las evaluaciones se llevaban a cabo siempre

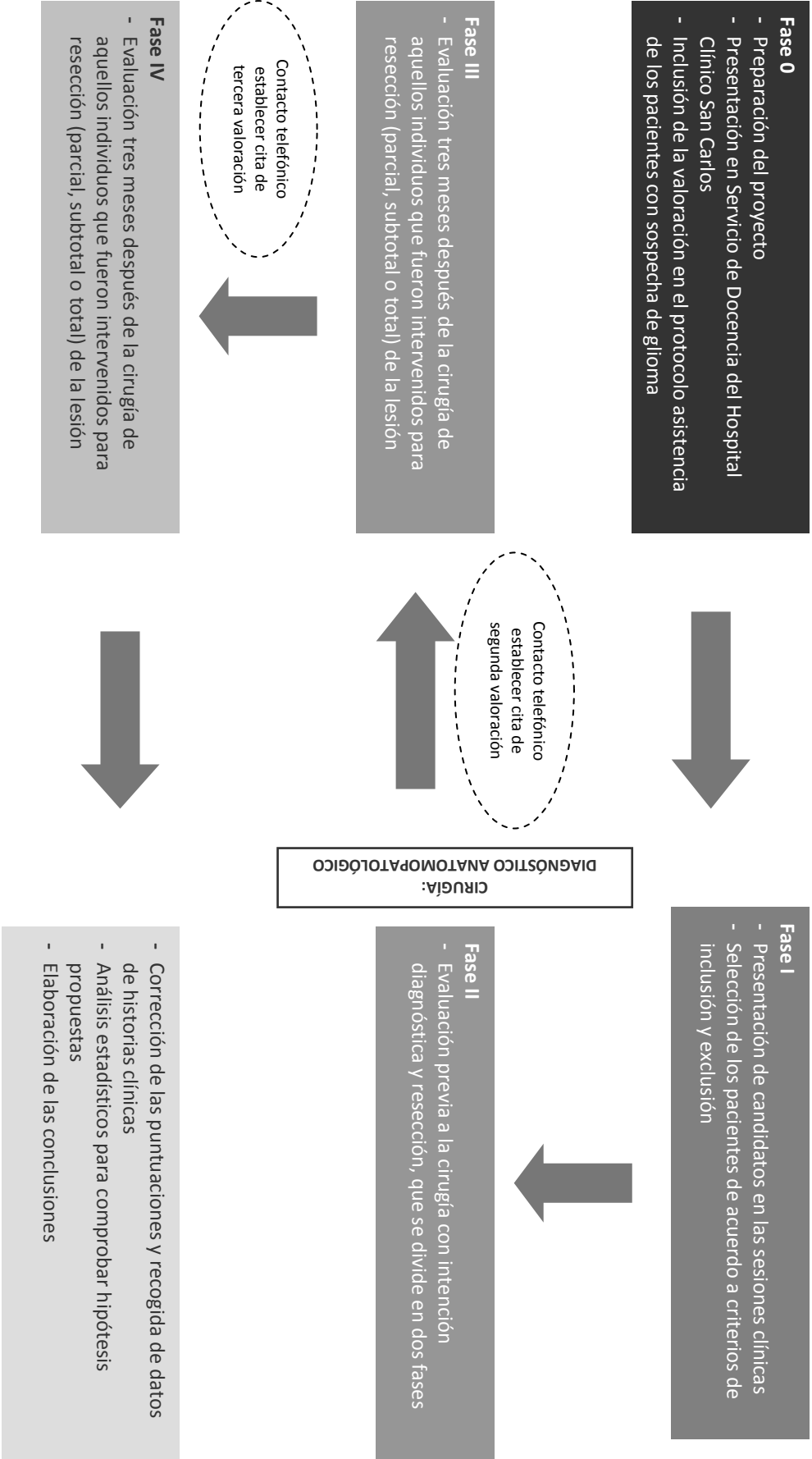
en la misma ubicación intentado eliminar estímulos distractores y en turno de mañana para evitar el efecto de fatiga y decaimiento de procesos atencionales. El protocolo de valoración tenía la misma estructura y el mismo orden en los tres momentos de medida (copia completa de los instrumentos y la hoja de recogida de datos empleados en el Anexo II), y se dividía de la siguiente forma: Parte a) Entrevista semiestructurada, cuestionario FACT-Br de calidad de vida, inventario MINI, HADS, TAVEC (recuerdo inmediato y a corto plazo), orientación de WMS-III, dígitos directo-inverso de WMS-III, Test de la campana, Trail Making Test, TAVEC (recuerdo largo plazo y reconocimiento), Test de organización visual de Hopper, Figuras incompletas WAIS. Parte b) Copia de la Figura compleja de Rey (tarea de go-no go), Memoria inmediata de la Figura Compleja de Rey, Test de Denominación de Boston, tareas de fluidez fonológica y semántica, control mental de WMS-III, memoria de trabajo de WMS-III y subtest del Mapa de Zoo de BADS.

- Fases III-IV:

Para los dos siguientes momentos de medida, una semana antes se realizaba un contacto telefónico para establecer una cita para la consiguiente valoración de la calidad de vida y neuropsicológica (tres y seis meses después de la cirugía). El día de la evaluación se aplicaba, por parte de la misma evaluadora, la batería de instrumentos de medida, con la misma estructura y orden del protocolo de evaluación descrito en la Fase II, manteniendo las mismas condiciones ambientales.

Una vez realizadas todas las valoraciones, se corrigieron las pruebas, obtuvieron las puntuaciones y recopilaron los datos de las historia clínicas, para proceder a los análisis estadísticos que permitieran contrastar las hipótesis de trabajo. Por último, con los resultados obtenidos en cada momento de medida se elaboró la discusión acerca de los mismos.

Figura 4. Procedimiento de la investigación de la calidad de vida en pacientes con glioma



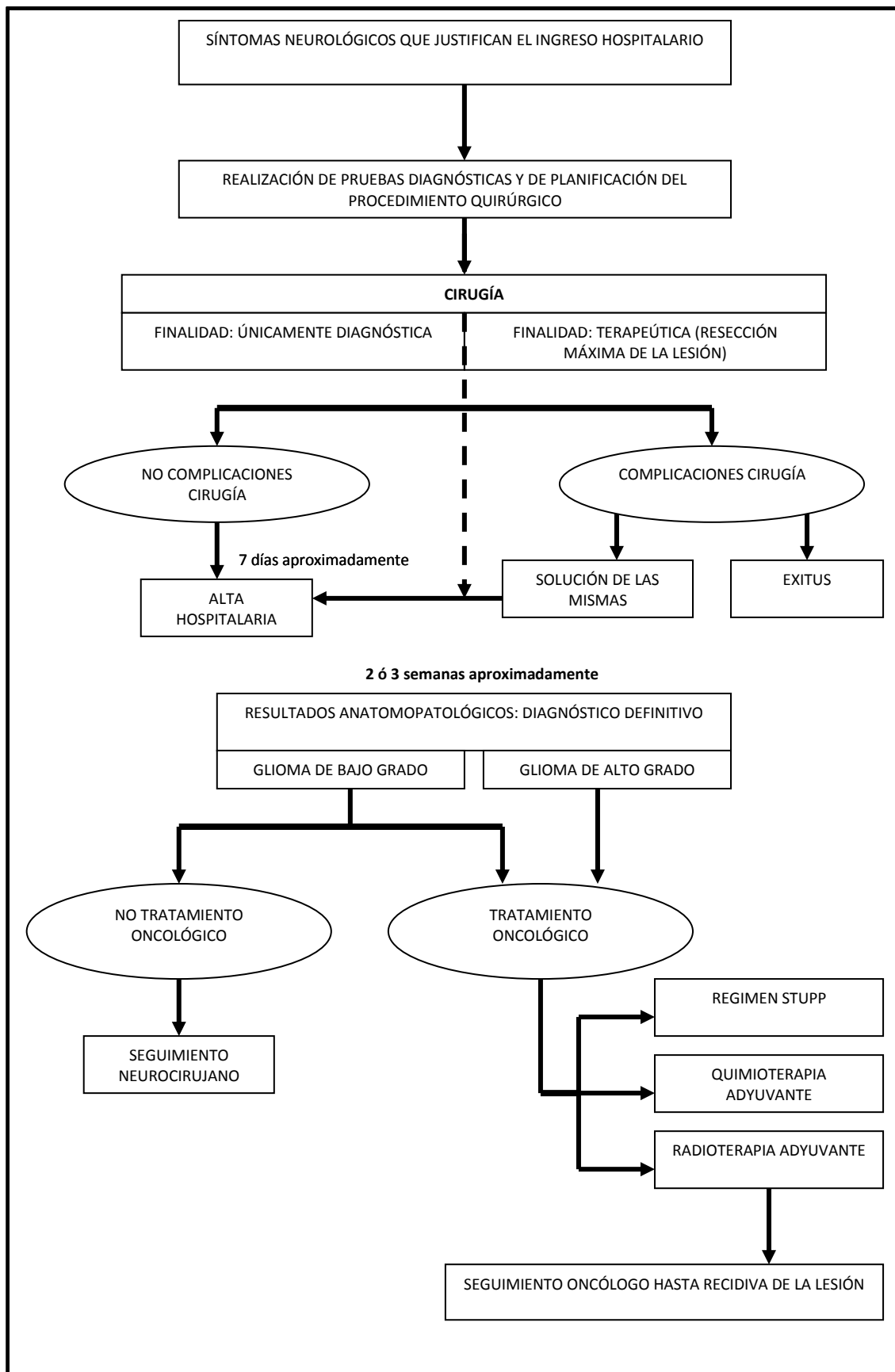
4.b) Proceso de intervención médico-quirúrgica

A continuación se detalla la actuación médico-quirúrgica de un paciente con sospecha de tumor cerebral desde que ingresa en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos hasta la finalización de los tratamientos oncológicos adyuvantes (Figura 5).

El paciente ingresa en el Servicio de Neurocirugía tras haber experimentado algún síntoma neurológico, como por ejemplo crisis epilépticas, alteraciones en el lenguaje, pérdida de fuerza o sensibilidad en algún miembro, alternaciones en el comportamiento, déficits visuales o pérdida de conocimiento. Durante el ingreso el paciente es sometido a diferentes pruebas de evaluación con finalidad diagnóstica y de planificación del procedimiento quirúrgico que facilite la biopsia estereotáxica y/o resección de la lesión, que se realizará en los días posteriores. El tiempo que transcurre entre el ingreso en el servicio y la cirugía no supera los diez días y la mayor parte los pacientes permanecen hospitalizados durante este periodo.

Si se ha producido un control de los síntomas neurológicos que motivaron el ingreso hospitalario y el procedimiento quirúrgico se planifica para varios días después, se procede a dar el alta hospitalaria al paciente y posterior ingreso el mismo día de la realización de la cirugía. Una vez realizada la cirugía con finalidad diagnóstica y de resección de la lesión, si no se produce ninguna complicación el paciente permanece ingresado alrededor de una semana (periodo de recuperación) y posteriormente se produce el alta hospitalaria. Aproximadamente quince días después de la cirugía se aporta la información relativa al análisis anatomopatológico del glioma por parte del Neurocirujano y se establecen los siguientes seguimientos cada tres meses con este especialista.

Figura 5. Proceso de intervención médico-quirúrgica



En relación a los tratamientos oncológicos, el comité de expertos en Neuro-oncología valora la idoneidad en cada caso de tratamiento oncológico adyuvante, de acuerdo al grado histológico del glioma y a la situación médica del paciente. Si no ha existido ninguna complicación asociada a la cirugía, en las cuatro semanas posteriores se comienza la aplicación de estos tratamientos en función de las decisiones alcanzadas en el Comité de expertos. La aplicación de las terapias adyuvantes se distribuye de la siguiente forma:

- Radioterapia 3D adyuvante: 30 sesiones con una dosis total de 60 Gy y fraccionamiento diario de 2 Gy, con una duración aproximada de un mes y medio a dos meses.
- Quimioterapia adyuvante: Temozolamida aplicada de forma aislada mediante seis ciclos con el siguiente esquema: 5 días administración y 28 días de descanso, con una duración aproximada de seis meses.
- Quimioterapia intraoperatoria de implantes de carmustina (Gliadel®), que son obleas impregnadas de este citostático que se implantan en la cavidad del tumor durante el proceso quirúrgico.
- Régimen Stupp: radioterapia 3D y TMZ concomitante seguida de un periodo de descanso de un mes y posteriormente aplicación de TMZ adyuvante que se administra en seis ciclos con el esquema que se ha indicado anteriormente. La duración total del tratamiento es de aproximadamente ocho meses.

Estudio I: Estudio de la calidad de vida, ansiedad, depresión y rendimiento neurocognitivo previo a la cirugía en pacientes con sospecha de glioma

1. Introducción

En la literatura científica se asume que el tumor es el factor más determinante en la calidad de vida de estos pacientes, sin embargo se ha hallado un escaso número de investigaciones que analicen el papel del mismo en la calidad de vida y en sus componentes más relevantes, y ninguna de ellas en población española. Esto puede deberse principalmente a la dificultad en la recogida de la información de forma previa a la cirugía por motivos burocráticos, por la urgencia de las intervenciones quirúrgicas en algunos casos de gliomas de alto grado y por la ausencia de protocolos de valoración en las unidades de Neurocirugía.

Por todo ello, el objetivo principal de este estudio es analizar la calidad de vida de los pacientes con sospecha de glioma de forma previa a la confirmación histopatológica de la lesión, sin que influyan en la misma otros factores como la exéresis de la lesión, los tratamientos oncológicos o el uso continuado de fármacos de soporte para el control de síntomas. Para realizar un óptimo estudio de la calidad de vida no sólo se realiza una valoración global de la misma, sino que se determinará la importancia de diferentes aspectos psicológicos (ansiedad, depresión y rendimiento neurocognitivo), que en la literatura científica se establecen como centrales en la experiencia de enfermedad de los pacientes con glioma.

El primer objetivo general pretende describir la calidad de vida (cada dimensión y global) de los pacientes con sospecha de glioma y comparar sus puntuaciones frente a los valores referenciales, tanto de la población oncológica general como de la específica de tumores cerebrales, en el primer momento de la enfermedad. Además, se analiza la existencia de diferencias en la calidad de vida de acuerdo a diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos propuestos en la literatura revisada. Entre los datos más relevantes se indica que las mujeres mostraban un menor bienestar

general frente a los hombres (Mainio et al., 2006) al igual que los pacientes con afectación en hemisferio derecho respecto a aquellos con ubicación izquierda (Salo et al., 2002).

El segundo objetivo general se refiere al análisis de los síntomas de ansiedad y depresión, como elementos componentes de la calidad de vida de los pacientes con sospecha de glioma, que pueden aparecer como reacciones emocionales a la situación oncológica o como efecto directo del glioma. Así, se establece el porcentaje de síntomas de ansiedad y depresión de estos enfermos en los primeros momentos de la enfermedad y su relación con las diferentes dimensiones de la calidad de vida. Dentro de este objetivo, se estudia la existencia de diferencias en estos síntomas de acuerdo a determinadas variables sociodemográficas y médico-clínicas, descritas en la literatura científica. Los datos en esta línea arrojan porcentajes elevados de ansiedad de forma previa a la cirugía, que alcanzan el 62% (D'Angelo et al., 2008) y que se asocian con la localización en hemisferio derecho del glioma. Respecto a los síntomas de depresión, antes de la exéresis quirúrgica de la lesión la frecuencia oscila entre el 9,7% y el 15% y estas manifestaciones se asocian de forma significativa con una mala calidad de vida desde los primeros momentos de la enfermedad (Mainio et al., 2006).

El tercer objetivo implica una valoración exhaustiva del rendimiento neurocognitivo de los pacientes con sospecha de glioma, ya que al igual que los síntomas de ansiedad y depresión sus déficits pueden ser un efecto directo del tumor y determinar la calidad de vida de estos pacientes. Los datos se comparan con los valores de referencia para conocer así el porcentaje de participantes con déficits clínicos en cada uno de los procesos neurocognitivos valorados. En la literatura al uso, se han observado valores de deterioro que oscilan del 14% para dominios de nominación verbal hasta el 90% para procesos ejecutivos (Teixidor et al., 2007). Antes de la resección de la lesión, las funciones cognitivas que parecen presenta más afectación son algunos dominios atencionales (velocidad del procesamiento información, atención selectiva), memoria verbal episódica y generación de alternativas (Miotto et al., 2011; Ruge et al., 2011; Talacchi et al., 2011; Santini et al., 2012). Además

se pretende confirmar la relación entre estas funciones neurocognitivas y diferentes variables sociodemográficas (edad y nivel educativo), con el objetivo de controlar su efecto cuando se compara el rendimiento neurocognitivo de estos pacientes, de acuerdo a variables médico-clínicas.

2. Objetivos específicos e hipótesis

1. Descripción de las características sociodemográficas, médicas, de calidad de vida (global y de cada una de las dimensiones), de los síntomas de ansiedad y depresión así como de un amplio número de dominios neurocognitivos (atención, habilidades viso-espaciales, memoria verbal y visual, lenguaje y funciones ejecutivas).
2. Comparación de la calidad de vida (global y de cada dimensión) de los pacientes con sospecha de glioma antes de la cirugía, respecto a la población de referencia.

2.1. Población oncológica general de referencia

Hipótesis₁: Se observan diferencias en la calidad de vida emocional y funcional, así como en la general entre los pacientes con sospecha de glioma respecto a la población oncológica general de referencia.

- Corolario: Los pacientes con sospecha de glioma tendrán puntuaciones menores en las dimensiones emocional y funcional, así como en la puntuación total (FACT-G), respecto a la población oncológica general de referencia.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre las puntuaciones de calidad de vida de los pacientes con sospecha de glioma y la población oncológica general de referencia.

2.2. Población tumores cerebrales primarios de referencia

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las puntuaciones de las dimensiones física, específica de tumores cerebrales y en la calidad de vida global, entre los pacientes con sospecha de glioma respecto a la población de tumores cerebrales de referencia.

- Corolario₁: Los pacientes con sospecha de glioma tendrán una mejor calidad de vida física y específica de tumores cerebrales, así como una mejor calidad de vida global, respecto a la población de referencia de tumores cerebrales. .

Hipótesis₀: No existen diferencias entre las puntuaciones de calidad de vida física, específica y global de los pacientes con sospecha de glioma y la población de tumores cerebrales de referencia.

Hipótesis₁: No se hallan diferencias en la calidad de vida emocional, familiar-social y funcional entre los pacientes con sospecha de glioma respecto a la población de tumores cerebrales de referencia.

Hipótesis₀: Existen diferencias en la calidad de vida emocional, familiar-social y funcional entre los pacientes con sospecha de glioma respecto a la población de tumores cerebrales de referencia.

3. Comparación de los síntomas de ansiedad y depresión, valorados con la escala HADS, de los pacientes con sospecha de glioma respecto a la muestra oncológica general española.

Hipótesis₁: Se hallan diferencias en los síntomas de depresión entre pacientes con sospecha de glioma y la población oncológica general en el momento previo a la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con sospecha de glioma muestran más sintomatología depresiva respecto a la población oncológica general.

Hipótesis₀: No existen diferencias en la sintomatología de depresión entre los pacientes con sospecha de glioma y los individuos con otras enfermedades oncológicas.

Hipótesis₁: No se observan diferencias para la sintomatología de ansiedad, valorados con la escala HADS, entre los pacientes con sospecha de glioma y la población oncológica general antes de la cirugía.

Hipótesis₀: Existencia de diferencias en los síntomas de ansiedad entre pacientes con sospecha de glioma y la población oncológica de forma previa a la cirugía.

4. Comparación del rendimiento en diferentes funciones neurocognitivas de los pacientes con sospecha de glioma respecto a su grupo normativo, previo a la confirmación del diagnóstico anatomopatológico.

Hipótesis₁: Se obtienen diferencias significativas en las pruebas cognitivas de atención, memoria verbal y visual, nominación, habilidades viso-espaciales y funciones ejecutivas entre los pacientes de este estudio y sus grupos normativos.

- Corolario₁: Los pacientes con sospecha de glioma muestran menores puntuaciones en las pruebas de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante) respecto a los valores de referencia.
- Corolario₂: Los pacientes con sospecha de glioma muestran menores puntuaciones en el reconocimiento visual y distinción de detalles frente a valores normativos.
- Corolario₃: Los pacientes con sospecha de glioma obtienen menores puntuaciones en el proceso de nominación verbal, respecto a los valores normativos.
- Corolario₄: Los pacientes con sospecha de glioma presentan menores puntuaciones en los procesos de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento) respecto a los valores normativos.
- Corolario₅: Los pacientes con sospecha de glioma alcanzan menores puntuaciones en los procesos de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) respecto a los valores referenciales.
- Corolario₆: Los pacientes con sospecha de glioma exhiben menores puntuaciones en procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) respecto a los valores de referencia.

Hipótesis₀: No existen diferencias significativas entre las puntuaciones de los cuestionarios neurocognitivos entre la muestra del estudio y los valores normativos.

5. Establecer el porcentaje de pacientes con sospecha de glioma que presentan síntomas clínicos de ansiedad y depresión, así como déficits clínicos en cada dominio neurocognitivo valorado de forma previa a la confirmación del diagnóstico anatomopatológico del tumor.
6. Analizar la existencia y la naturaleza de la relación entre las variables de calidad de vida, neurocognitivas, síntomas de ansiedad y depresión con diferentes factores sociodemográficos y

médico-clínicos, en pacientes con sospecha de glioma momento previamente a la confirmación anatomopatológica de la lesión.

6.1. Relación con la calidad de vida

6.1.a) Género de los pacientes

Hipótesis₁: Se hallan diferencias significativas en la calidad de vida global según el género.

- Corolario: Las mujeres obtienen una menor puntuación en la calidad de vida global, frente a los hombres.

Hipótesis₀: Inexistencia diferencias entre las puntuaciones por género.

6.1.b) Grado de malignidad del glioma

Hipótesis₁: Se observan diferencias significativas en las dimensiones social, emocional y específica para tumores cerebrales, así como en la calidad de vida global, de acuerdo al grado de malignidad del glioma.

- Corolario₁: Los pacientes con sospecha de glioma de bajo grado alcanzan puntuaciones superiores en las dimensiones social, emocional y específica para tumores cerebrales frente a aquellos con sospecha de glioma de alto grado.
- Corolario₂: Los pacientes con sospecha de glioma de bajo grado presentan una puntuación más elevada en la calidad de vida global, con respecto a aquellos con sospecha de glioma de alto grado.

Hipótesis₀: No existen diferencias en las puntuaciones de calidad de vida entre los pacientes con sospecha de glioma de alto y bajo grado de malignidad.

6.1.c) Crisis epilépticas

Hipótesis₁: Se presentan diferencias en la calidad de vida de los pacientes con gliomas de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas.

- Corolario: Los enfermos con crisis epilépticas en el momento de la valoración tienen una menor calidad de vida global, respecto a aquellos sin crisis epilépticas.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre la calidad de vida global de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas.

6.1.d) Comorbilidad con otras patologías

Hipótesis₁: Se encuentran diferencias significativas en la valoración global de la calidad de vida de acuerdo a la comorbilidad con otras patologías.

- Corolario: Los pacientes con enfermedades previas muestran una menor calidad de vida global, respecto a aquellos que no presentan patologías en este momento de medida.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre las puntuaciones de la calidad de vida global, de acuerdo a la comorbilidad del glioma con otras enfermedades.

6.1.e) Lateralidad

Hipótesis₁: Se observan diferencias significativas según el hemisferio afectado.

- Corolario₁: Los pacientes con glioma en hemisferio derecho presentan una menor calidad de vida global, respecto a aquellos con el tumor en el hemisferio izquierdo.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma en hemisferio izquierdo obtienen una menor puntuación en la dimensión específica de tumores cerebrales, respecto a aquellos con el tumor en el hemisferio derecho.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre las puntuaciones de la escala de la calidad de vida de acuerdo al hemisferio.

6.1.f) Sintomatología de depresión

Hipótesis₁: Se alcanza relación inversa entre la calidad de vida en determinadas dimensiones y global, con los síntomas de depresión.

- Corolario₁: Una mayor puntuación en la calidad de vida global se asocia con puntuaciones más bajas en los síntomas de depresión.

- Corolario₂: Puntuaciones más elevadas en las dimensiones emocional, física y funcional de la calidad de vida se asocian con menores puntuaciones en los síntomas de depresión.

Hipótesis ₀: Inexistencia de relación significativa entre la calidad de vida y los síntomas depresivos.

6.1.g) Sintomatología de ansiedad

Hipótesis₁: Se halla una relación inversa entre la calidad de vida y los síntomas de ansiedad.

- Corolario₁: Un mayor puntuación en la calidad de vida global se asocia con puntuaciones más bajas en la sintomatología de ansiedad.
- Corolario₂: Puntuaciones más elevadas en las dimensiones emocional, física y específica de los tumores cerebrales de la calidad de vida correlacionan con menores puntuaciones en los síntomas de ansiedad.

Hipótesis ₀: Inexistencia de relación significativa entre la calidad de vida y los síntomas de ansiedad.

6.1.h) Rendimiento neurocognitivo

Hipótesis₁: Se observa una relación directa entre la calidad de vida (dimensiones y global) y el rendimiento en los dominios neurocognitivos.

- Corolario₁: Una puntuación más elevada en la calidad de vida global se asocia con un mejor rendimiento en los instrumentos de la atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), así como con funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas).

- Corolario₂: Puntuaciones más elevadas en alguna de las dimensiones de la calidad de vida (funcional, emocional y/o específica de tumores cerebrales) con un mejor rendimiento en los instrumentos de la atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), así como con funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas).

Hipótesis₀: No existe relación directa entre la calidad de vida (global y/o de sus dimensiones) con el rendimiento en pruebas neurocognitivas.

6.2. Relación con los síntomas de ansiedad y depresión

6.2.a) Género de los pacientes

Hipótesis₁: Se hallan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión según el género.

- Corolario₁: Las mujeres presentan más síntomas de ansiedad, con respecto a los hombres.
- Corolario₂: Las mujeres muestran más síntomas de depresión frente a los hombres.

Hipótesis₀: No existen diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo al género.

6.2.b) Historia psicopatológica previa:

Hipótesis₁: Se muestran diferencias en los síntomas de ansiedad y de depresión en función a la presencia de antecedentes psicopatológicos previos.

- Corolario₁: Los pacientes con historia psicopatológica previa presentan más síntomas de ansiedad, respecto a aquellos que no la tienen.
- Corolario₂: Los pacientes con historia psicopatológica previa presentan más síntomas de depresión, respecto a aquellos que no la tienen.

Hipótesis₀: No se hallan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo a la presencia de antecedentes psicopatológicos previos.

6.2.c) Grado de malignidad del glioma

Hipótesis₁: No se presentan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre pacientes con gliomas de bajo y alto grado de malignidad

Hipótesis₀: Se observan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión en función del grado de malignidad del glioma.

6.2.d) Lateralidad

Hipótesis₁: Se presentan diferencias en los síntomas de depresión en función del hemisferio afectado por el tumor.

- Corolario: Los pacientes con el glioma en hemisferio derecho exhiben más síntomas de ansiedad, respecto a los que se ubican en hemisferio izquierdo.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en los síntomas de ansiedad de acuerdo al hemisferio afectado.

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de depresión de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en los síntomas de depresión de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma.

6.2.e) Rendimiento neurocognitivo:

Hipótesis₁: Se observa una relación inversa entre los síntomas de ansiedad y depresión con el rendimiento en los dominios neurocognitivos.

- Corolario₁: Menos síntomas de depresión muestran correlación con un mejor rendimiento en dominios de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), de memoria visual (habilidades

viso-constructivas y memoria inmediata visual), de funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), y de funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas).

- Corolario₂: Menos síntomas de ansiedad muestran correlación con un mejor rendimiento en dominios de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual), de funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), y de funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas).

Hipótesis₀: No existe relación entre los síntomas de ansiedad y depresión con el rendimiento en pruebas neurocognitivas.

6.3. Relación con el rendimiento neurocognitivo:

6.3.a) Edad

Hipótesis₁: Se halla una relación inversa entre la variable edad y el rendimiento neurocognitivo.

- Corolario: Puntuaciones inferiores en todas las pruebas neurocognitivas de los pacientes con sospecha de glioma correlacionan con una mayor edad.

Hipótesis₀: No existe correlación estadística entre la edad y las puntuaciones neurocognitivas en esta muestra.

6.3.b) Nivel educativo

Hipótesis₁: Se observan diferencias de acuerdo al nivel educativo en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con sospecha de glioma.

- Corolario: Los pacientes con mayor nivel educativo obtendrán mejores puntuaciones en los cuestionarios neurocognitivos aplicados, frente a aquellos con menos años de escolaridad.

Hipótesis₀: No se hallan diferencias de acuerdo al nivel educativo en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con sospecha de glioma.

6.3.c) Grado de malignidad:

Hipótesis₁: Se alcanzan diferencias entre los dominios de lenguaje, habilidades visoespaciales, viso-constructivas, memoria verbal y funciones ejecutivas de acuerdo al grado de malignidad del glioma.

- Corolario: Los pacientes con sospecha glioma de alto grado obtienen puntuaciones menores en las pruebas de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), lenguaje (evocación categorial y nominación verbal), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) y funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), con respecto a los pacientes con sospecha de glioma de bajo grado.

Hipótesis₀: No existen diferencias en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas de acuerdo al grado de malignidad de la lesión.

6.3.d) Lateralidad

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las pruebas neurocognitivas según el hemisferio afectado.

- Corolario₁: Los pacientes con afectación del hemisferio izquierdo muestran un peor rendimiento en memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones

lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal) y fluidez de alternativas, respecto a los pacientes con glioma en el hemisferio derecho.

- Corolario₂: Los enfermos con afectación en el hemisferio derecho presentan peor rendimiento en memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) y habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), respecto a los pacientes con el glioma en el hemisferio izquierdo.

Hipótesis H_0 : No existen diferencias en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas en función del hemisferio afectado por el glioma.

6.3.e) Comorbilidad con otras patologías:

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en el rendimiento neurocognitivo según la comorbilidad del glioma con otras patologías.

- Corolario: Los pacientes con enfermedades previas al glioma exhiben peor rendimiento en atención (velocidad del procesamiento de la información y atención alternante), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento) y funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), respecto a aquellos que no presentan otras patologías.

Hipótesis₀: No existen diferencias en estos dominios neurocognitivos de acuerdo a la presencia de otras enfermedades.

3. Metodología del Estudio I

3.1. Participantes

Los participantes del presente estudio eran pacientes con sospecha de glioma que acudían al Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos para que en el plazo de una semana, se les

practicara un procedimiento quirúrgico con el objetivo de la exéresis de la lesión y confirmación del diagnóstico anatomopatológico.

Se informó y se aplicó el protocolo de evaluación de la calidad de vida y neuropsicológica a un total de 46 pacientes, de los cuales cinco de ellos (10,9%) se les excluyó de la muestra total, por los siguientes motivos:

- Uno de ellos no completó más de la mitad de las pruebas de la batería neuropsicológica, ni la escala de calidad de vida (FACT-Br) ni la HADS.
- Cuatro pacientes recibieron en diagnóstico anatomopatológico, obtenido después de la resección quirúrgica de la lesión, de metástasis cerebrales de un tumor primario desconocido. A pesar de haberse realizado la valoración previa a la cirugía se excluyeron del presente estudio.

Respecto a las características sociodemográficas, se detallan en el apartado de datos descriptivos de los resultados.

3.2. Diseño del estudio y variables implicadas

El diseño propuesto para la realización del primer estudio es prospectivo, supone el primer momento de medida de la investigación actual, de naturaleza descriptiva y correlacional. Este estudio se considera de doble ciego, para el paciente y para el examinador, ya que en el momento de la valoración psicológica ninguno de las dos personas conocía el resultado del diagnóstico anatomopatológico del enfermo.

Las variables implicadas en este estudio están resumidas en la Tabla I.1 y se clasifican de la siguiente forma:

- Cada una de las dimensiones de la calidad de vida y la valoración global se contemplan como variables dependientes.

- Síntomas de ansiedad y depresión, así como las funciones neurocognitivas se consideran como variables moduladoras de la calidad de vida y como variables dependientes.
- Resto de variables (sociodemográficas y médico-clínicas) se analizan como factores moduladores de la calidad de vida, de las variables emocionales y de las funciones neurocognitivas.

Tabla I.1. Variables implicadas estudio

Variable	Medida operativa	Prueba evaluación
CALIDAD DE VIDA		
- Dimensión física	Puntuación dada dimensión	Escala de calidad de vida: Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain Tumors
- Dimensión social/familiar	Puntuación dada dimensión	
- Dimensión emocional	Puntuación dada dimensión	
- Dimensión funcional	Puntuación dada dimensión	
- Dimensión específica	Puntuación dada dimensión	
- Calidad de vida global	Puntuación total de las dimensiones	
VARIABLES EMOCIONALES		
- Síntomas ansiedad	Puntuación de los ítems relativos ansiedad	HADS
- Síntomas depresión	Puntuación de los ítems relativos depresión	
VARIABLES NEUROCOGNITIVAS		
ATENCIÓN Y ORIENTACIÓN		
Orientación	Número aciertos preguntas orientación tres ámbitos	Subescala de orientación WSM-III
Amplitud atencional	Número ítems directos e indirectos que se mantienen activos memoria trabajo	Subescala dígitos WSM-III
Atención selectiva	Número de aciertos en la tarea de cancelación de estímulos seleccionados	Test de la campana
Atención alternante	Número de segundos en realización tarea	Parte B Trail Making Test
Velocidad de procesamiento de la información y función psicomotora	Número de segundos en realización tarea	Parte A Trail MAKing Test
HABILIDADES VISO-ESPCIALES		
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Puntuación total de las respuestas de identificación visual detalles	Subescala Figuras Complejas WAIS-III
Organización perceptiva	Número acierto s del reconocimiento visual objetos cortados	Test de organización perceptual Hooper
Habilidad viso-constructiva	Puntuación total de la tarea de copiar con precisión una figura compleja	Figura compleja de Rey: - Copia de representación de un modelo complejo externo
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS		
Fluidez categorial semántica	Número elementos evocados de una categoría semántica	Tarea de evocación categorial semántica
Nominación verbal por confrontación	Número de respuestas correctas espontáneas o tras pista semántica	Test Vocabulario Boston
FUNCIONES MNÉSICAS		

Variable	Medida operativa	Prueba evaluación
Nivel de fijación verbal: Memoria inmediata verbal	Número de ítems verbales evocados en tarea recuerdo inmediato	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense
Memoria episódica verbal a corto plazo: - Libre y claves	Número de ítems verbales evocados a corto plazo sin y con claves	
Memoria episódica verbal a largo plazo - Libre y claves	Número de ítems verbales evocados a largo plazo sin y con claves	
Reconocimiento verbal	Número de aciertos de lista de elementos verbales	
Memoria episódica visual	Número de ítems visuales evocados de la Figura copiada de forma inmediata y demorada	Figura Compleja de Rey
FUNCIONES EJECUTIVAS		
Control mental	Número aciertos en tarea que depende de la precisión respuesta y el tiempo empleado	Subescala control mental WSM-III
Memoria de trabajo auditiva	Puntuación total del recuerdo de números y letras reordenados	Subescala de Letras y Números WSM-III
Habilidad de planificación	Puntuación total: aciertos menos errores dos tareas planificación	Test Mapa Zoo BADS
Fluidez y generación de alternativas	Número elementos evocados en actividad de generación de alternativas	Tarea de fluidez fonológica verbal (FAS)
OTRAS VARIABLES		
Sociodemográficas	Edad, género, nivel educativo (años escolaridad)	Entrevista estructurada <i>ad hoc</i>
Médicas/clínicas	Grado malignidad, lateralidad, antecedentes personales, crisis epilépticas, aplicación tratamiento oncológico adyuvante y tipo, corticoterapia y situación enfermedad (progresión vs no progresión)	Entrevista estructurada e historia clínica

3.3. Procedimiento

Este es el primer de los tres estudios de la investigación de la calidad de vida en pacientes con gliomas, que se inició después de haber obtenido el permiso por la Comisión de Docencia del Hospital Clínico San Carlos para su desarrollo y de haber superado los diferentes pasos de la Fase 0.

La duración de este estudio fue desde Marzo de 2008 hasta Mayor del 2011, periodo en el cual se seleccionaron los pacientes presentados en la sesiones clínicas del Servicio de Neurocirugía, susceptibles de recibir tratamiento quirúrgico para resección de la lesión (Fase I). Para reclutar a los posibles candidatos de la investigación se comprobó previamente el cumplimiento de los criterios de

inclusión. Posteriormente, un coordinador neurocirujano y un psicólogo describían a los pacientes que cumplían dichos criterios el objetivo del estudio, su inclusión dentro del protocolo asistencial para la craneotomía y la naturaleza longitudinal del mismo.

Las evaluaciones que se realizaban en los siete días anteriores a la cirugía, corresponden a la Fase II (Figura I.1) y constaban de dos fases divididas de la siguiente forma, como se ha señalado previamente:

- Fase IIa: Entrevista semiestructurada, cuestionario FACT-Br de calidad de vida, inventario MINI, HADS, TAVEC (recuerdo inmediato y a corto plazo), orientación de WMS-III, dígitos directo-inverso de WMS-III, Test de la campana, Trail Making Test, TAVEC (recuerdo largo plazo y reconocimiento), Test de organización visual de Hopper, Figuras incompletas WAIS.
- Fase IIb: Copia de la Figura compleja de Rey (tarea de go-no go), Memoria inmediata de la Figura Compleja de Rey, Test de Denominación de Boston, tareas de fluidez fonológica y semántica, control mental de WMS-III, memoria de trabajo de WMS-III y subtest del Mapa de Zoo de BADS. De forma posterior a la cirugía, en el momento del alta hospitalaria, se acordaba con el paciente que a los tres meses de la misma se realizaría la valoración del segundo estudio empírico.

Figura I.1. Procedimiento de la investigación de la calidad de vida en pacientes con glioma

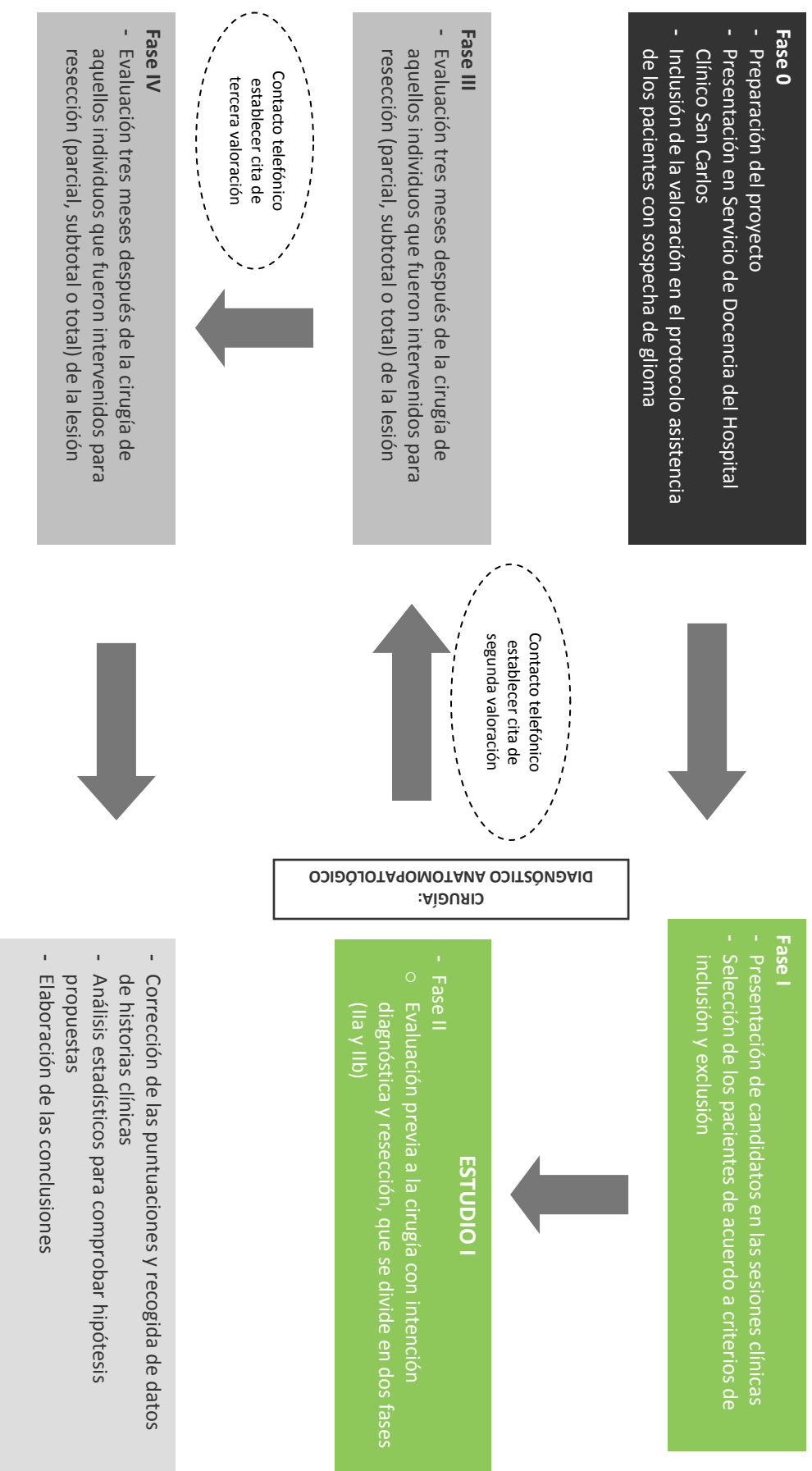
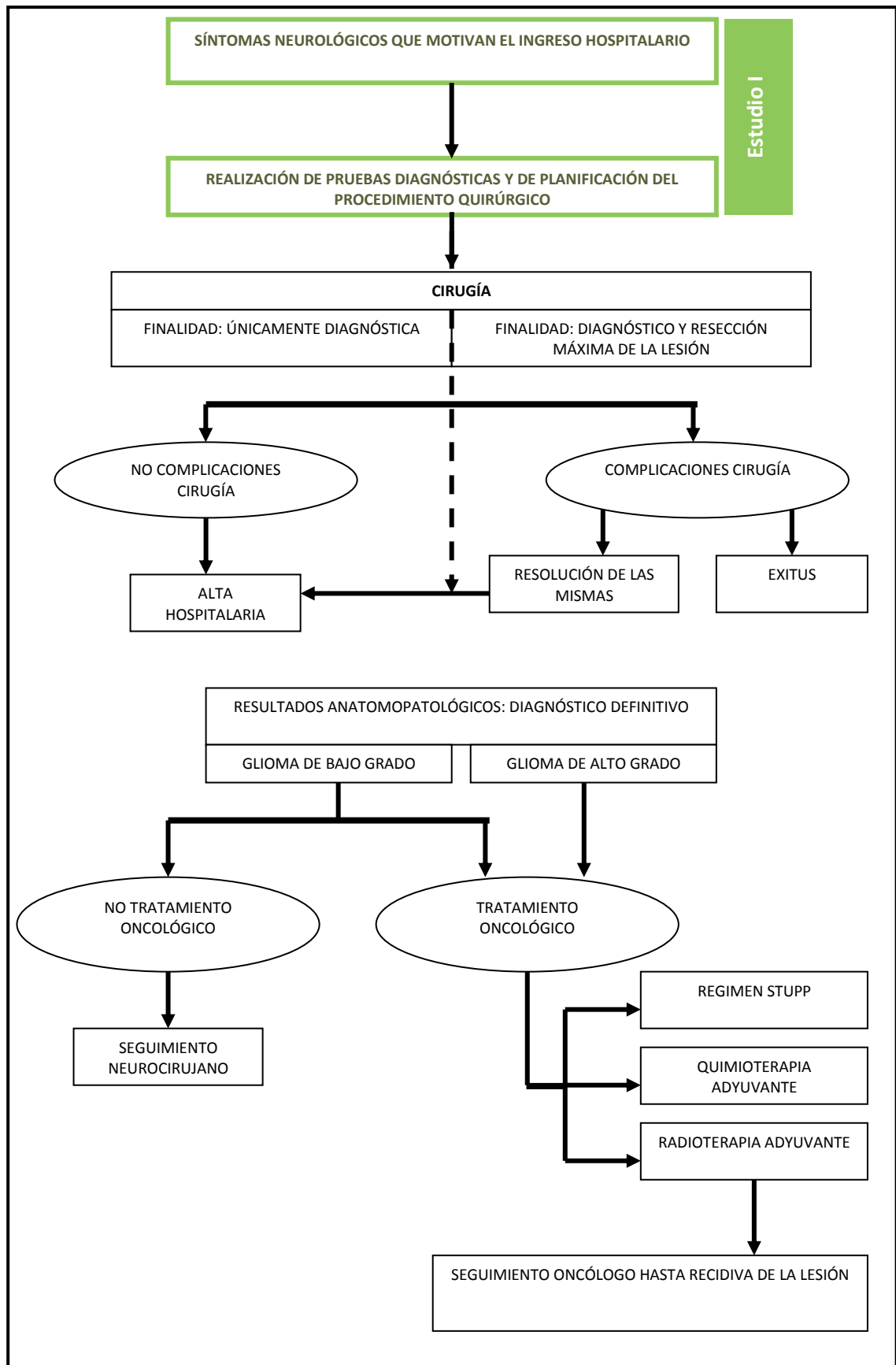


Figura 1.2. Proceso de intervención médico-quirúrgica



Posteriormente se corrigieron las pruebas, se obtuvieron las puntuaciones y se recopilaron los datos de las historias clínicas, para proceder a los análisis estadísticos que permitieran contrastar las hipótesis de trabajo. Una vez obtenidos los resultados se elaboró la discusión acerca de los mismos.

Respecto al proceso médico-quirúrgico (Figura 1.2) de los pacientes con sospecha de glioma en el primer momento de medida, estos se encontraban en la fase previa a la exéresis quirúrgica del tumor y estaban sometidos a diferentes pruebas de evaluación con finalidad diagnóstica y de planificación de dicho procedimiento quirúrgico.

3.4. Análisis estadísticos

Los análisis de datos del estudio se realizaron con el programa estadístico SPSS, versión 15.0, utilizando las siguientes pruebas:

- Análisis descriptivos para dar respuesta al primer y quinto objetivo. Se presentan los datos descriptivos de los factores sociodemográficos, médicos de la población, así como de la calidad de vida (dimensiones y global), síntomas de ansiedad y depresión y variables neurocognitivas. Se aportan datos relativos a la media y mediana, desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y porcentajes para aquellas cualitativas.
- Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Se utiliza para analizar la distribución normal de las diferentes variables: calidad de vida, ansiedad y depresión, así como las neurocognitivas. En los casos que no se cumplía el criterio de normalidad se creó una nueva variable mediante el cálculo del logaritmo neperiano con el objetivo de alcanzar la normalidad y así poder aplicar también estadísticos paramétricos.
- Prueba de Levene. Este estadístico determina la homogeneidad de las varianzas grupales para determinados valores de una variable, cuando se aplica la prueba t de Student para muestras independientes y el ANOVA.

- t de Student para una muestra. Este estadístico se utilizó para comparar las puntuaciones de la calidad de vida, síntomas de ansiedad, depresión y de las variables neurocognitivas obtenidas por los pacientes con sospecha de glioma, con respecto a las muestras de referencia. Con ello se persigue dar respuesta al segundo, tercer y cuarto objetivo de este estudio.
- t de Student para muestras independientes. Este estadístico permite analizar la existencia de diferencias en la calidad de vida y en los síntomas de ansiedad y depresión entre dos grupos, que corresponde a los niveles de las siguientes variables independientes:
 - Género.
 - Crisis epilépticas.
 - Lateralidad.
 - Grado de malignidad del glioma.
 - Comorbilidad con otras patológicas para la calidad de vida.
 - Historia psicopatológica para los síntomas de ansiedad y depresión.

Con este estadístico se pretende dar respuesta a la mayor parte de los puntos de los objetivos 6.1 (6.1.a-6.1.e) y 6.2. (6.2.a-6.2.d). De igual forma, se aplicó esta estadístico para determinar la existencia de diferencias en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con sospecha de glioma de acuerdo al hemisferio afectado (objetivo 6.3.d).

- ANOVA para analizar la existencia de diferencias entre grupos con más de tres niveles en las variables independientes. En este estudio se aplica este estadístico para determinar las diferencias en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo al nivel educativo, para dar respuesta al objetivo 6.3.b.

Debido a la influencia de la variable edad y el nivel educativo en el rendimiento neurocognitivo, se analiza la existencia de diferencias de acuerdo a estos dos factores en las variables: comorbilidad con otras patologías, hemisferio y grado de malignidad.

- Para la variable edad se aplicó el ANOVA
- Para la variable nivel educativo se utilizó el estadístico H de de Kruskal Wallis (estadístico no paramétrico). Esta prueba de rangos identifica la presencia de

diferencias entre grupos con tres o más niveles de la variable independiente, cuando no se cumplen criterios de normalidad.

- ANCOVA (modelo de regresión lineal) para analizar las diferencias entre grupos, controlando el efecto de una variable. En este estudio se aplicó este análisis para estudiar el rendimiento neurocognitivo de los pacientes de acuerdo al grado de malignidad del glioma (objetivo 6.3.c) y a la comorbilidad con otras patologías (objetivo 6.3.e), controlando el efecto de la variable edad.
- Correlaciones de Pearson ante criterios psicométricos de normalidad y de Spearman para las que no los cumplan, para determinar la relación existente entre diferentes variables. En el presente estudio se aplicó para analizar la correlación entre las variables de calidad de vida (dimensiones y global) con determinadas variables moduladoras: síntomas de ansiedad, de depresión y con el rendimiento neurocognitivo (objetivos 6.1.f y 6.1.g, 6.1.h). Asimismo, se utilizó este análisis para estudiar la relación entre el rendimiento neurocognitivo con los síntomas de ansiedad y depresión (objetivo 6.2.e) y con la edad (objetivo 6.3.a).

Para la interpretación de los resultados, se considerará que los datos estadísticamente significativos serán señalados por un asterisco cuando el nivel de significación sea $p < 0,05$ (*), dos en el caso de $p < 0,01$ (**) y tres cuando $p < 0,001$ (**).

4. Resultados

4.1. Datos descriptivos de la muestra evaluada

La Tabla I.2 muestra las características sociodemográficas de la muestra en el momento que acuden al Servicio de Neurocirugía con sospecha radiológica de glioma, antes de la exéresis quirúrgica y confirmación anatomopatológica de la lesión, cuyo perfil presenta las siguientes características:

Tabla I.2. Características sociodemográficas de la muestra

N= 41 paciente	Frecuencia	Porcentaje
Edad	54,76 (DE: 13,06) 27-73 años*	
Género		
Hombre	25	61%
Mujer	16	39%
Estado civil		
Soltero	5	12,2%
Casado-pareja estable	32	78%
Divorciado	3	7,3%
Viudo	1	2,4%
Nacionalidad		
España	39	95,1%
Colombia	1	2,4%
Portugal	1	2,4%
Profesión		
Ama casa	9	21,9%
Cuenta ajena	27	65,8%
Cuenta propia	5	12,2%
Situación laboral		
Activo	22	53,7%
Paro	3	7,3%
Jubilación	16	39%
Dominancia		
Derecha	38	92,7%
Izquierda	3	7,3%
Nivel educativo		
No estudios o primarios no finalizados	11	26,8%
Estudios primarios	15	36,6%
Estudios secundarios	9	21,9%
Estudios superiores	6	14,6%
Años estudios		
0-6 años	11	26,8%
7-12 años	24	58,5%
> 12 años	6	14,6%

*Datos expresados en media (D.E.) y rango

- El 61% de la muestra eran varones y la edad media fue de 54,76 (D.E.: 13,06), con un rango comprendido entre los 27 y 73 años. La distribución de esta variable fue la siguiente: 41,5% tenía una edad comprendida entre los 27 y los 56 años de edad y el 58,5% \geq 56 años. El 78% estaba casado o tenía pareja estable en el momento de la valoración y el 92,7% tenía una dominancia manual diestra.
- Nivel educativo y situación laboral: el 26,8% no había finalizado los estudios primarios, mientras que el 58,5% de los participantes indicaron tener una educación comprendida

entre los siete y doce años. Respecto a la situación laboral, el 53,7% (22 personas) estaba en activo la semana antes de la valoración y el 65,8% trabajaba por cuenta ajena.

El diagnóstico anatomopatológico posterior a la cirugía mostró que el 80,5% de los pacientes presentaban un glioma de alto grado (grado III y IV), como se refleja en la Tabla I.3 y el tipo más frecuente fue el glioblastoma multiforme (astrocitoma grado IV) como era de esperar, seguido del astrocitoma anaplásico y del astrocitoma grado II (difusos y gemistocíticos).

Tabla I.3. Características médicas de la muestra

Características médicas	Frecuencia	Porcentaje
Tipo de glioma		
Astrocitoma grado II	5	12,2%
Oligodendroglioma grado II	4	9,8%
Oligodendroglioma grado III	2	4,9%
Astrocitoma anaplásico	3	7,3%
Glioblastoma multiforme	27	65,9%
Grado malignidad		
Glioma de alto grado	32	80,5%
Glioma de bajo grado	9	19,5%
Ubicación del glioma		
Hemisferio derecho	26	63,4%
Hemisferio izquierdo	12	29,3%
Afectación bilateral	3	7,3%
Un solo lóbulo	29	70,7%
Frontal	19	46,3%
Parietal	2	4,9%
Temporal	7	17,1%
Occipital	1	2,4%
Dos lóbulos	11	26,8%
Tres lóbulos	1	2,4%

El 63,4% (26 pacientes) tenían el tumor ubicado en el hemisferio derecho, el 29,3% en el izquierdo y en el 7,3% el glioma invadía ambos hemisferios. De toda la muestra, el 72,5% presentaba afectación de un único lóbulo, principalmente en zonas frontales (46,3%) y temporales (17,1%) y en el 26,8% estaba ubicado en dos lóbulos (Tabla I.3).

A partir de los datos registrados en la historia clínica de cada paciente, se informó que el 95,1% presentaba dos o más síntomas neurológicos en el momento de la primera evaluación distribuidos como se muestra en la Figura I.3. Como muestran los datos obtenidos, el síntoma más frecuente era la cefalea (61%) seguido de déficits motores (46,3%) y fallos en el lenguaje (41,5%) mientras que las alteraciones visuales (2,4% y 19,5%) y los problemas en memoria (24,4%) fueron los menos registrados. El tiempo de aparición de estas manifestaciones osciló entre un día (el previo al ingreso hospitalario) y siete años, con una mediana de 30 días de aparición. Además, el 80% de los pacientes estaba hospitalizado en el momento de la valoración y el tiempo medio de estancia fue de 10,91 días (D.E.: 6,13), con un rango que oscilaba entre 2 y 24 días de ingreso.

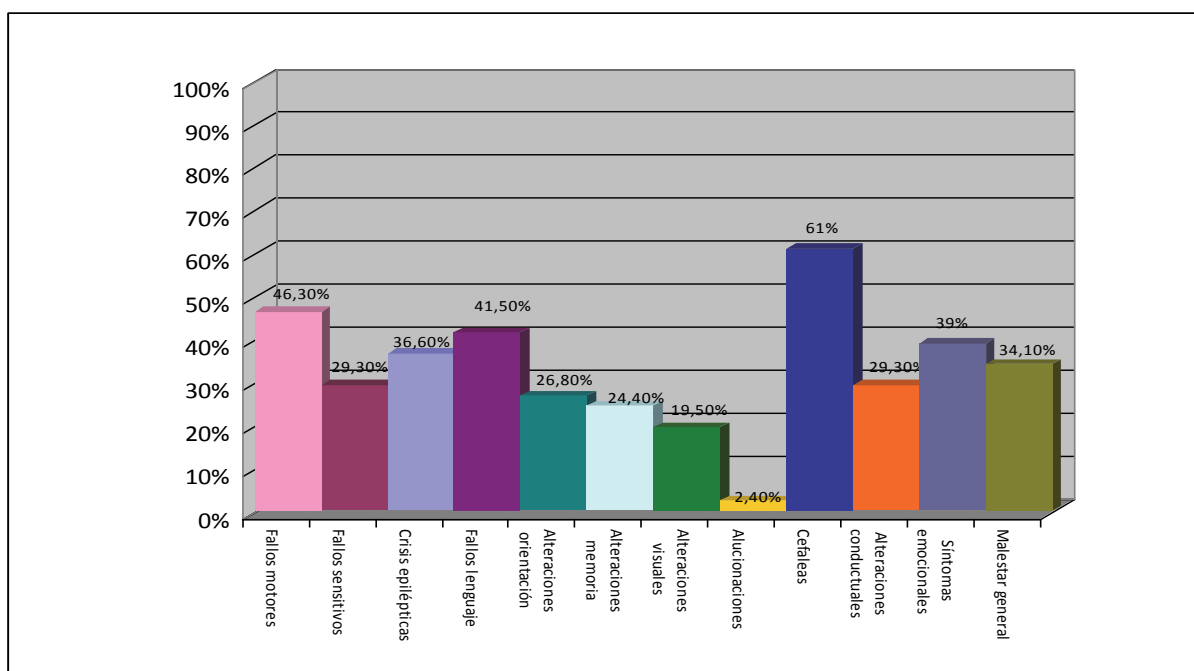


Figura I.3. Síntomas clínicos recogidos en historia clínica antes de la cirugía

En último lugar, 23 personas presentaban otras patologías previas no relacionadas con el glioma y de estos, 12 refirieron más de una enfermedad: a) enfermedad coronaria (26,1%); b) hipercolesterolemia (17,39%); c) hipertensión arterial (52,17%); d) hipotiroidismo clínico (13,04%); e) hepatitis (4,3%); f) temblor distal (4,3%); g) crisis epilépticas sin relación con la enfermedad oncológica (4,3%), y h) neuropatía periférica (4,3%). Ninguno de los participantes estaba diagnosticado de enfermedad neurológica degenerativa ni enfermedad psiquiátrica,

mientras que el 22% (9 pacientes) indicaron presentar antecedentes psicopatológicos previos: episodio depresión mayor (3 pacientes), problemas en el control de impulsos (3 pacientes), trastorno adaptativo mixto (2 pacientes) e insomnio de inicio (1 paciente).

4.2. Calidad de vida

4.2.1. Datos descriptivos de la calidad de vida

La información relativa a la calidad de vida de la muestra se resume en las Tablas I.4 y I.5, que incluyen las puntuaciones medias en cada dimensión y la total, así como el análisis de la normalidad de éstas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Tabla I.4. Estudio descriptivo de calidad de vida y prueba de normalidad

N= 41 pacientes	Media	D.E.	Mínimo	Máximo	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót.
Dimensión física	22,20	3,6	13	28	0,791	0,559
Dimensión familiar y social	17,98	2,61	8	20	1,237	0,094
Dimensión emocional	15,66	3,7	7	23	0,560	0,913
Dimensión funcional	11,39	4,1	4	19	1,083	0,191
Escala específica-Br	52,24	10,66	39	105	1,182	0,122
Calidad de vida global	117,00	16,47	74	164	0,541	0,932

Los datos revelaron que la valoración del bienestar físico y emocional era moderadamente satisfactoria, al ser las puntuaciones que más se acercan a la máxima de cada dimensión; mientras que el bienestar funcional era el que estaba más afectado en los pacientes con sospecha de glioma.

Por otra parte, se observa que tanto las puntuaciones de cada dimensión como la total de la escala FACT-Br, siguen una distribución normal.

A nivel clínico, los pacientes no identificaban de forma subjetiva muchos fallos en el rendimiento neurocognitivo (atención y memoria), ni alteraciones en el comportamiento u otros

síntomas clínicos asociados al tumor conforme a las puntuaciones obtenidas en la dimensión específica de la calidad de vida (Tabla I.5).

Tabla I.5. Ítems de la dimensión específica de la calidad de vida en gliomas

Distribución de las puntuaciones en la escala específica FACT-Br		Frecuencia	Porcentaje
Soy capaz de concentrarme	Nada	1	2,4%
	Poco	7	17,1%
He tenido convulsiones	Poco	7	17,1%
	Algo	2	4,9%
Puedo recordar cosas nuevas	Nada	2	4,9%
	Poco	10	24,4%
Me frustro cuando no puedo hacer lo que hacía antes	Algo	12	29,3%
	Mucho	6	14,6%
Tengo miedo de que me vaya a dar una convulsión	Algo	2	4,9%
	Mucho	2	4,9%
Tengo problemas con la vista	Algo	3	7,3%
	Mucho	2	4,9%
Me siento independiente	Nada	1	2,4%
	Poco	5	12,2%
Tengo dificultad al oír	Poco	6	14,6%
	Mucho	1	2,4%
Soy capaz de encontrar la(s) palabra(s) correcta(s) para decir lo que quiero decir	Nada	1	2,4%
	Poco	10	24,4%
Tengo dificultad para expresar mis pensamientos	Algo	14	34,1%
	Mucho	6	14,6%
He tenido un cambio en mi personalidad, que me molesta	Algo	4	9,8%
	Mucho	6	14,6%
Soy capaz de tomar decisiones y asumir responsabilidades	Poco	3	7,3%
Me molesta la reducción de mi participación activa en mi familia	Algo	13	31,7%
	Mucho	9	22,0%
	Muchísimo	1	2,4%
Soy capaz de organizar mis pensamientos	Poco	4	9,8%
	Algo	15	36,6%
Necesito ayuda para mi cuidado personal (bañarme, vestirme, comer, etc.)	Algo	3	7,3%
	Mucho	2	4,9%
Soy capaz de poner mis ideas en práctica	Nada	1	2,4%
	Poco	4	9,8%
Soy capaz de leer como antes	Nada	1	2,4%
	Poco	7	17,1%
Soy capaz de escribir como antes	Nada	2	4,9%
	Poco	5	12,2%

Las áreas menos afectadas fueron la capacidad en la toma de decisiones (7,3%), independencia en actividades básicas de la vida diaria (12,2%), dificultades en la visión (12,2%) y en la puesta en marcha de tareas y planes de acción (12%). Por el contrario, más del 40% advirtió problemas en la organización y/o expresión de pensamientos, con frecuencia e intensidad

moderada, y malestar o frustración asociados a su menor rendimiento funcional en el momento de la valoración, presente en el 56,1% de los participantes.

4.2.2. Datos comparativos con población oncológica general y con la específica de tumores cerebrales

En la Tabla I.6 se puede observar una comparación entre las puntuaciones de calidad de vida de la muestra de este estudio antes de la resección quirúrgica, frente a los valores referenciales para la población oncológica general (Cella et al., 1993) y la población con tumores cerebrales primarios (Weitzner et al., 1995), respectivamente.

Tabla I.6. Calidad de vida. Comparación con valores referenciales

	Muestra estudio	Valor referencia. Población oncológica general		Valor referencia Tumores cerebrales	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	t (significación)	Media (D.E.)	t (significación)
Dimensión física	22,20 (3,6)	20,5 (5,5)	3,015 (0,004)**	22,3 (5,19)	-0,19 (0,853)
Dimensión familiar y social	17,98 (2,61)	21,9 (4,8)	-8,21 (0,000)***	21,7 (5,5)	-7,79 (0,000)***
Dimensión emocional	15,66 (3,7)	14,8 (3,9)	1,48 (0,859)	16,00 (4,4)	-0,59 (0,558)
Dimensión funcional	11,39 (4,1)	18 (6,1)	-13,28 (0,000)***	19,9 (6,4)	-13,27 (0,000)***
Calidad de vida general (FACT-G)	67,22 (9,97)	75,2 (15,9)	-5,12 (0,000)***		
Escala específica tumores cerebrales	52,24 (10,66)	NA	NA	49,0 (13,6)	1,95 (0,058)
Calidad de vida global (FACT-Br)	117,00 (16,47)	NA	NA	129,00 (26,0)	-4,66 (0,000)***

Los resultados indican que los pacientes con sospecha de glioma presentaban puntuaciones superiores al valor referencial de la población oncológica general en la dimensión física ($t=3,01$; $p=0,004$) e inferiores a los de ambas poblaciones de referencia en la escala total de calidad de vida ($t=-5,12$; $p=0,000$ población oncológica general; y $t=-4,66$; $p=0,000$ tumores cerebrales primarios) y en las dimensiones familiar-social ($t=-8,21$; $p=0,000$ población oncológica general; y $t=-7,79$; $p=0,000$ tumores cerebrales primarios) y funcional ($t=-13,28$; $p=0,000$ población oncológica general; $t=-13,28$; $p=0,000$ tumores cerebrales primarios). Estos datos

establecen que los pacientes del Estudio I muestran una menor calidad de vida global y en las dimensiones familiar y funcional de forma previa a la cirugía, con respecto los valores de referencia de ambas poblaciones; mientras que la calidad de vida a nivel físico es mayor respecto a la oncológica general.

4.3. Síntomas de ansiedad y depresión

4.3.1. Datos descriptivos

Respecto a las variables de ansiedad y depresión, la Tabla I.7 refleja las puntuaciones obtenidas en la escala HADS, el porcentaje de pacientes con síntomas clínicos y la distribución de la normalidad de sus puntuaciones. Como puede observarse, la puntuación media en cada subescala está por debajo del punto de corte de síntomas clínicos de ansiedad y/o depresión.

Antes de la resección quirúrgica del glioma, el 65,9% de los pacientes presentó puntuaciones en la escala de ansiedad dentro del rango considerado normal (0-7), el 26,8% fueron calificados como casos dudosos (8-11) y el 7,35% obtuvieron una puntuación de síntomas clínicos (≥ 11). En cuanto a la escala de depresión, el 56,1% de los pacientes tuvieron puntuaciones dentro del rango de normalidad, el 29,3% se calificó como casos dudoso y el 14,6% de los pacientes presentó un resultado de síntomas clínicos de depresión.

Tabla I.7. Descriptivos y prueba de normalidad para la escala HADS

N= 41 paciente	Media	D.E.	Mínimo	Máximo	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót
HADS total	13,32	6,66	0	32	0,668	0,764
HADS ansiedad	6,54	3,98	0	18	0,894	0,402
HADS depresión	6,78	3,87	0	18	0,849	0,466
Distribución de las puntuaciones	Frecuencia	Porcentaje				
HADS ansiedad						
Normal	27	65,9%				
Dudosa	11	26,8%				
Clínico	3	7,35%				
HADS depresión						
Normal	23	56,1%				
Dudosa	12	29,3%				
Clínico	6	14,6%				

4.3.2. Datos comparativos con población oncológica española

Las puntuaciones medias de los pacientes con sospecha de glioma se compararon con aquellas obtenidas por pacientes con diferentes localizaciones tumorales en el momento del diagnóstico, resumidas en la Tabla I.8. Los participantes del presente estudio presentaron puntuaciones menores en la subescala de ansiedad respecto a la población oncológica general ($t=-5,18$; $p=0,000$), mientras que las puntuaciones para la depresión fueron similares en ambos grupos.

Tabla I.8. Puntuaciones en HADS. Comparación valores referenciales

	N	Media (D.E.)	Valor referencia. Población oncológica española	t (significación)
Ansiedad (HADS)	41	6,54 (3,94)	9,72	-5,18 (0,000***)
Depresión (HADS)	41	6,78 (3,87)	7,40	-1,03 (0,312)

4.4. Datos descriptivos de las funciones neurocognitivas

4.4.1. Resultados comparativos con los valores normativos

Para analizar el objetivo 4 de este estudio se compararon las puntuaciones medias de los pacientes con sospecha de glioma en cada dominio neurocognitivo, con respecto a los valores de la población de referencia (t de Student), aportados en los manuales originales de las pruebas (Tablas I.9-I.13). Además, se han resumido el porcentaje de pacientes con déficit clínico para cada uno de los dominios neurocognitivos valorados (objetivo 5), que se establece como las puntuaciones por debajo de una y media o dos desviaciones típicas del valor normativo (Tabla I.14).

La hipótesis de trabajo inicial suponía que los pacientes con sospecha de glioma presentaban un rendimiento significativamente menor en las pruebas neurocognitivas frente a su grupo de edad y nivel educativo. Como se presenta a continuación, la hipótesis se cumple parcialmente para determinados grupos de edad y dominios neurocognitivos.

- Procesos atencionales

Para los procesos relativos a la atención (Tabla I.9), se observó un peor rendimiento en los pacientes con sospecha de gliomas pero que no alcanzó la significación estadística en todos los dominios implicados ni para todos los casos. En la capacidad de amplitud atencional se hallaron puntuaciones significativamente menores para el rango de edad entre 35 y 65 años, mientras que los participantes menores de 34 y mayores de 66 años no diferían del valor estipulado.

Tabla I.9. Puntuación dominios atencionales comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Amplitud atencional				
Total dígitos	20-34 años (N=4)	17,00 (5,35)	17	0,00 (1,00)
	35-54 años (N=13)	13,15 (2,88)	15	-2,39 (0,040*)
	55-65 años (N=13)	10,46 (2,60)	14	-4,90 (0,000***)
	66-73 años (N=11)	9,90 (2,21)	11	-1,63 (0,133)
Atención selectiva				
Puntuación total del test campana (N=41)		26,90 (7,48)	33,3	-5,47(0,000***)
Velocidad procesamiento información				
Trail Making Test Parte A	25-34 años (N=4)	31,0 (8,60)	24,4	1,53 (0,222)
	35-44 años (N=7)	44,85 (12,53)	28,54	3,44 (0,014*)
	45-54 años (N=6)	57,55 (21,71)	31,78	2,90 (0,034*)
	55-59 años y ≤ 12 años educación (N=6)	94,00 (56,87)	35,1	2,53 (0,05)
	60-64 años y ≤ 12 años educación (N=2)	77,50 (30,40)	33,22	2,06 (0,288)
	65-69 años y ≤ 12 años educación (N=13)	120,15 (77,88)	39,14	3,75(0,003**)
	70-74 años y ≤ 12 años educación (N=3)	192,00 (151,08)	42,47	1,71 (0,22)
Atención alternante				
Trail Making Test Parte B	25-34 años (N=4)	66,75 (14,56)	50,68	2,21 (0,11)
	35-44 años (N=7)	144,43 (129,24)	58,46	1,76 (0,13)
	45-54 años (N=6)	180,16 (53,08)	63,76	5,37 (0,003**)
	55-59 años y ≤ 12 años educación (N=6)	364,00 (129,27)	78,84	5,40 (0,003**)
	60-64 años y ≤ 12 años educación (N=2)	292,5 (74,24)	74,55	4,15 (0,15)
	65-69 años y ≤ 12 años educación (N=13)	257,38 (94,32)	91,32	6,34 (0,000***)
	70-74 años y ≤ 12 años educación (N=3)	216,00 (57,23)	109,95	3,209 (0,085)

Respecto a la atención selectiva, valorada mediante la puntuación total del Test de la Campana, se establecieron diferencias estadísticamente significativas ($t=-5,47$; $p=0,000$) entre la

puntuación de la muestra y la media para individuos sanos aportada por los autores originales. Así, los pacientes con sospecha de glioma obtuvieron una menor puntuación en esta prueba, indicadora de un peor rendimiento en tareas de atención selectiva.

Los datos de velocidad de procesamiento de la información, obtenidos a partir del Trail Making Test A, mostraron una peor ejecución (mayor tiempo en la realización de la tarea) de los pacientes con gliomas de cualquier grupo de edad frente al valor normativo, aunque estas diferencias fueron únicamente significativas para los pacientes con edades comprendidas entre los 35-54 y 65-69 años de edad. De igual forma, en atención alternante valorada con el Trail Making Test B, se observó un peor rendimiento en los pacientes con sospecha de glioma, aunque alcanzó la significación estadística para los grupos con edades comprendidas entre los 45-59 y 65-69 años.

Por tanto, en los procesos atencionales se acepta la hipótesis de trabajo (Corolario₁) al existir diferencias antes de la cirugía entre los pacientes con sospecha de glioma y sus valores de referencia en cuanto a la atención selectiva, amplitud atencional para aquellos con edades comprendidas entre 35 y 65 años, velocidad de procesamiento de la información y atención alternante para participantes con 35-54 y 65-69 años, así como 45-59 y 65-69 respectivamente. Todos ellos presentaron puntuaciones menores a lo establecido por los valores normativos.

- Habilidades viso-espaciales y viso-constructivas

En la Tabla I.10 se resumen los datos relativos a las habilidades viso-espaciales y viso-constructivas de los pacientes, que incluye la comparación de sus puntuaciones medias con los valores de referencia para cada una de las pruebas aplicadas. Los resultados relativos al reconocimiento visual de objetos e identificación de detalles, valorado mediante la escala de Figuras Incompletas, mostraron que los pacientes con edades entre los 35-69 años tenían puntuaciones significativamente menores frente a sus datos normativos, que implica que el 83%

presentó un menor rendimiento en el reconocimiento de objetivos y la habilidad de diferenciar detalles.

Para el Test de organización visual de Hooper, la otra prueba que valora las habilidades viso-espaciales, los datos referenciales aportados no pueden ser utilizados para compararlos con las puntuaciones medias de la muestra de este estudio, ya que no comparten las características sociodemográficas. En este sentido, la edad de los participantes del presente estudio era mayor a la del grupo de estudiantes que constituyeron la muestra de la creación del cuestionario, y ninguno de los pacientes permanecía institucionalizado. Sin embargo, el autor ofrece rangos de gradación de la presencia e intensidad de los déficits de acuerdo a las puntuaciones directas, como se desarrollará más adelante. En relación a las habilidades viso-constructivas, se indica que los pacientes con sospecha de glioma presentaron puntuaciones significativamente menores, respecto a los datos normativos de la validación al castellano de la prueba.

Tabla I.10. Puntuación habilidades viso-espaciales y constructivas comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Habilidades viso-espaciales				
Escala WAIS. Figuras incompletas	25-34 años (N=4)	17,15 (4,03)	20	-1,11 (0,34)
	35-54 años (N=13)	14,08 (5,02)	19	-3,53 (0,004*)
	55-69 años (N=21)	7,67 (4,66)	15	-7,20 (0,000***)
	≥70 años (N=2)	5,5 (3,53)	8	-1,00 (0,50)
Test de Organización visual Hooper	Los datos normativos no pueden compararse por falta de similitud con la muestra analizada			
Habilidades viso-constructivas				
Copia Figura Compleja Rey (N=40)		22,88 (10,52)	30,48	-4,56 (0,000***)

De acuerdo a la información aportada, se puede aceptar la hipótesis de trabajo (Corolario₂ y Corolario₄) para la capacidad de reconocer objetos e identificar los detalles en pacientes con edades entre los 35 y 69 años y para la capacidad viso-constructivas en todos los casos, ya que los individuos obtuvieron puntuaciones estadísticamente menores a lo establecido por los datos normativos.

- Funciones lingüísticas

En la Tabla I.11 se resumen los datos comparativos de la evocación semántica y la nominación verbal entre los pacientes con sospecha de glioma antes de la cirugía y los valores de referencia, mediante la prueba t de Student. Respecto al primer proceso lingüístico, se puede observar que sólo existen diferencias en las puntuaciones de la evocación semántica para los participantes con edades mayores de 65 años entre 5 y 10 años de escolaridad, frente a los valores normativos. Para el resto de rangos y niveles educativos, las puntuaciones obtenidas por los pacientes con sospecha de glioma eran menores a lo estipulado pero las diferencias no alcanzaban la significación estadística.

Tabla I.11. Puntuación funciones lingüísticas comparación datos normativos

	Grupos de edad		Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Evocación semántica					
Fluidez semántica	< 5 años estudios	57-65 años (N=5)	15,60 (3,51)	15,34	0,166 (0,88)
		> 65 años (N=8)	12,63 (5,63)	14,91	-1,15 (0,29)
	5-10 años estudios	18-45 años (N=4)	19,25 (7,5)	20,25	-0,26 (0,807)
		46-56 años (N=4)	21,27 (3,77)	17,84	2,072 (0,13)
		57-65 años (N=7)	11 (7,09)	17,06	-2,26 (0,065)
		> 65 años (N=5)	12,2 (3,271)	17,04	-3,31 (0,030*)
	> 10 años estudios	26-45 años (N=8)	22,63 (9,57)	25,38	-0,81 (0,44)
		46-56 años (N= 3)	22,33 (5,51)	22,64	-0,096 (0,93)
		57-65 años (N=2)	16,50 (10,61)	20,13	-0,48 (0,71)
Nominación verbal por confrontación visual					
Test de Vocabulario de Boston	25-69 años y ≤ 12 años estudios (N=32)		44,13 (10,28)	56	-6,52 (0,000***)
	25-69 años y ≥ 13 años estudios (N=6)		56,17 (3,12)	58	-1,43 (0,210)
	70-88 años y ≤ 12 años estudios (N=3)		38,33 (6,42)	55	-4,49 (0,046*)

Respecto al proceso de nominación verbal por confrontación, valorado mediante el Test de Vocabulario de Boston, se evidenció que todos los participantes con menos de 12 años de estudios obtuvieron puntuaciones más bajas respecto a los valores aportados por los autores originales.

Los datos obtenidos confirman la hipótesis de trabajo (Corolario₃) ya que todos los participantes con una escolaridad menor de 12 años mostraban puntuaciones menores respecto a

los valores esperados para el proceso de nominación verbal. Por otro lado, los individuos mayores de 65 años con un nivel educativo entre los 5 y 10 años de estudios exhibieron un menor rendimiento en evocación semántica, respecto a los valores normativos.

- Funciones mnésicas

La Tabla I.12 contiene los resultados comparativos de los procesos de memoria tanto verbal como visual de los pacientes con sospecha de glioma frente a los valores normativos, obtenidos mediante la prueba t de Student.

En los procesos verbales, los datos en memoria inmediata y en evocación libre a corto plazo reflejan que los pacientes mayores de 55 años presentaban una puntuación significativamente menor, mientras que para la evocación con claves la puntuación fue menor sólo para individuos con edades superiores a los 65 años. Respecto a la recuperación de la información a largo plazo, se observaron diferencias en las puntuaciones de pacientes mayores de 65 años para la tarea de evocación libre y mayores de 55 años para la de claves, frente a las obtenidas por sus grupos de referencia. Por el contrario, no se hallaron diferencias significativas en el reconocimiento antes de la cirugía para la resección del glioma entre los pacientes y los valores estipulados. En la evocación de la información visual, la muestra de pacientes con sospecha de glioma obtuvo puntuaciones significativamente menores con respecto a las puntuación media esperada.

Por tanto, la hipótesis de trabajo para los procesos relativos a la memoria se cumple de forma parcial de acuerdo a los diferentes procesos de memoria verbal (Corolario₄) y a la edad de los pacientes con sospecha de glioma. Así, los pacientes mayores de 55 años presentaban un rendimiento significativamente menor en memoria inmediata verbal, en las dos tareas de la memoria a corto plazo y en la evocación con claves a largo plazo; mientras que en la tarea de evocación libre a largo plazo se observaba únicamente puntuaciones menores en individuos mayores de 65 años. En último lugar, antes de la cirugía los pacientes con sospecha de glioma

mostraban un rendimiento en memoria visual significativamente menor a los valores estipulados (Corolario₅).

Tabla I.12. Puntuación dominios mnésicos comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Procesos memoria verbal				
TAVEC Memoria inmediata verbal	25-34 años (N= 4)	58,7 (17,07)	58,2	0,06 (0,95)
	35-44 años (N= 7)	49,71 (13,97)	55,82	-1,15 (0,29)
	45-54 años (N= 6)	47,83 (15,71)	52,53	-,073 (0,49)
	55-64 años (N= 8)	37,63 (15,87)	50,76	-2,34 (0,049*)
	65-74 años (N= 16)	32,75 (16,62)	43,99	-2,87 (0,012**)
TAVEC Memoria corto plazo libre	25-34 años (N= 4)	11,75 (4,92)	12,72	-0,39 (0,72)
	35-44 años (N= 7)	10,57 (4,65)	12,16	-0,90 (0,40)
	45-54 años (N= 6)	9,38 (4,40)	11,02	-,066 (0,54)
	55-64 años (N= 8)	6,63 (15,87)	10,57	-2,51 (0,04*)
	65-74 años (N= 16)	4,88 (4,30)	9,27	-4,08 (0,001***)
TAVEC Memoria corto plazo claves	25-34 años (N= 4)	11,75 (5,06)	13,12	-0,54 (0,62)
	35-44 años (N= 7)	9,86 (4,74)	12,57	-1,51 (0,18)
	45-54 años (N= 6)	9,83 (4,99)	11,52	-0,82 (0,44)
	55-64 años (N= 8)	7,75 (5,97)	11,21	-1,63 (0,14)
	65-74 años (N= 16)	6,19 (4,11)	9,6	-3,31 (0,005**)
TAVEC Memoria largo plazo libre	25-34 años (N= 4)	12,50 (4,12)	13,18	-0,33 (0,76)
	35-44 años (N= 7)	11,14 (4,41)	12,80	-0,99(0,36)
	45-54 años (N= 6)	10 (4,81)	11,91	-0,97 (0,37)
	55-64 años (N= 8)	8,13 (5,33)	11,82	-1,96 (0,091)
	65-74 años (N= 16)	5,56 (4,64)	10,64	-4,37 (0,001***)
TAVEC Memoria largo plazo claves	25-34 años (N= 4)	11,50 (5,44)	13,66	-0,79 (0,48)
	35-44 años (N= 7)	11,71 (4,19)	13,24	-0,96 (0,37)
	45-54 años (N= 6)	10,50 (4,72)	12,12	-0,84 (0,43)
	55-64 años (N= 8)	6,75 (4,62)	12,05	-3,24 (0,014*)
	65-74 años (N= 16)	6,19 (5,16)	10,66	-3,46 (0,003**)
TAVEC Reconocimiento verbal	25-34 años (N= 4)	14,25 (2,06)	15,08	-0,80 (0,48)
	35-44 años (N= 7)	14,86 (1,06)	15,14	-0,70(0,51)
	45-54 años (N= 6)	13,67 (2,25)	14,58	-0,99 (0,36)
	55-64 años (N= 8)	11,88 (5,02)	14,69	-1,58 (0,15)
	65-74 años (N= 16)	13,13 (2,30)	13,73	-1,05 (0,311)
Memoria visual				
Memoria inmediata Figura Compleja Rey (N=40)		11,04 (7,81)	21,48	-8,46 (0,000***)

- Funciones ejecutivas

La Tabla I.13 refleja las puntuaciones de los pacientes obtenidas en diferentes dominios relacionados con las funciones ejecutivas, con respecto a los valores de referencia. La comparación entre las puntuaciones se realizó mediante la prueba t de Student.

Tabla I.13. Puntuación funciones ejecutivas comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Control mental				
Subescalas de WMS-III Control mental	20-34 años (N=4)	27,5 (9,67)	30	-0,52 (0,64)
	35-54 años (N=13)	23,85 (5,49)	27	2,07 (0,061)
	55-65 años (N=13)	15,92 (6,27)	24	-4,63 (0,001**)
	66-73 años (N=11)	12,91 (4,41)	20	-5,32 (0,000***)
Memoria trabajo visual				
Subescalas de WMS-III Letras y Números	20-34 años (N=4)	12 (4,32)	11	0,46 (0,67)
	35-54 años (N=13)	8,85 (2,57)	10	-1,61 (0,13)
	55-65 años (N=13)	4,08 (3,06)	8	-4,61 (0,001**)
	66-73 años (N=11)	1,64 (2,01)	6	-7,18 (0,000***)
Planificación				
Puntuación perfil del Mapa Zoo (N=41)		1,54 (1,62)	2,44	-3,55 (0,001***)
Fluidez y generación de alternativas				
Fluidez fonológica	16-59 años: 0-8 años estudios (N=10)	19,5 (11,29)	38,5	-5,31 (0,000***)
	16-59 años: 9-12 años estudios (N=7)	37,29 (10,61)	40,5	-0,84 (0,43)
	16-59 años: 13-21 años estudios (N=6)	46,17 (13,95)	44,7	0,25 (0,81)
	60-79 años: 0-8 años estudios (N=16)	21,25 (11,37)	25,3	-1,42 (0,17)
	60-79 años: 9-12 años estudios (N=12)	24,0 (12,73)	35,6	-1,28 (0,42)

Como puede observarse, antes de la cirugía los pacientes con sospecha de gliomas mayores de 55 años (58,5%) exhibían puntuaciones significativamente menores en los procesos de control mental y memoria de trabajo, frente a los datos normativos. En la tarea de planificación (Mapa del Zoo), los participantes del estudio obtuvieron una puntuación perfil por debajo de la obtenida por el grupo de personas sanas, siendo más similar a la obtenida por otros pacientes con daño cerebral (1,97; D.E.: 1,41). En relación a la prueba de generación de alternativas (fluidez fonológica), los resultados reflejan que aquellos individuos menores de 59

años y menos de 9 años de escolaridad mostraban una puntuación significativamente menor al valor estipulado correspondiente.

Para las funciones ejecutivas, la hipótesis nula se rechaza y se acepta parcialmente la de trabajo (Corolario₆). Antes de la cirugía, los pacientes tenían un rendimiento significativamente menor para tareas de planificación frente a individuos sanos, para control mental y memoria de trabajo en aquellos pacientes mayores de 55 años se hallaron diferencias significativas respecto a los valores normativos y, en último lugar, los pacientes menores de 59 años con menos de 9 años de escolaridad presentaban un funcionamiento significativamente peor en la tarea de generación de alternativas.

4.4.2. Porcentaje de déficits clínicos en las funciones neurocognitivas antes de la cirugía

Por otra parte, la Tabla I.14 muestra la frecuencia y el porcentaje de los casos de pacientes que puntúan por debajo de 1,5 ó 2 desviaciones típicas de la media de referencia, lo que implica un déficit clínico en el dominio cognitivo valorado. Esta forma de obtener la información relativa al déficit clínico no será válida para algunas pruebas, cuyos valores se alcanzarán de la siguiente forma:

- Sub-escala de orientación de la Escala de Memoria Weschler-III se considera déficit clínico las puntuaciones equivalentes a un centil igual o menor 4, propuestos en los baremos de corrección de la prueba.
- Test de la campana: los autores de la prueba (Gauthier, Dehaut & Joannette, 1989) indicaron que puntuaciones menores de 31 indicaban sospecha de déficit atencional.
- Test de Organización visual de Hooper, los casos clínicos se determinaron de acuerdo a los rangos propuestos por el autor.

Como puede observarse, la prevalencia de estos déficits osciló entre el 22% para dominios de generación de alternativas hasta el 87,8% de la atención alternante, mientras que para la mayor parte de los dominios neurocognitivos se sitúa en torno al 40% (Ver Tabla I.14).

Tabla I.14. Casos clínicos en los dominios cognitivos evaluados

	Frecuencia	Porcentaje
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN		
Orientación	18	43,9%
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	11	26,8%
Atención selectiva (Test Campana)	20	48,8%
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	31	75,6%
Atención alternante (Trail Making Test B)	36	87,8%
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y VISO-CONSTRUCTIVAS		
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	19	46,3%
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	23	56,09%
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	19	47,5%
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS		
Evocación categorial (Fluidez semántica)	14	34,1%
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	18	43,9%
FUNCIONES MNÉSICAS		
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	17	41,5%
Memoria corto plazo libre (TAVEC)	20	48,7%
Memoria corto plazo claves (TAVEC)	24	58,5%
Memoria largo plazo libre (TAVEC)	20	48,7%
Memoria largo plazo claves (TAVEC)	18	43,9%
Reconocimiento verbal (TAVEC)	11	26,8%
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	28	70%
FUNCIONES EJECUTIVAS		
Control mental (Escala control mental WMS-III)	16	39%
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	17	41,5%
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	18	43,9%
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	9	22%

Los procesos atencionales, excepto en la amplitud atencional, son los que presentan mayores porcentajes de déficits clínicos, seguidos por las habilidades viso-espaciales y viso-

constructivas con cifras de deterioro por encima del 45%. La memoria visual inmediata es otra de las funciones que exhiben un mayor número de déficits (70%), seguida de los procesos de memoria verbal a corto (evocación libre: 48,7%; evocación claves: 58,5%) y a largo plazo (evocación libre: 48,7%; evocación claves: 43,9%). De forma previa a la cirugía, más del 30% de los pacientes evaluados presenta déficits en alguno de los procesos relativos al lenguaje, principalmente para la nominación verbal por confrontación. En último lugar, los procesos ejecutivos muestran un rango de déficits entre el 22% para la capacidad de fluidez y generación de alternativas y el 44% para la habilidades de planificación.

4.5. Relación variables dependientes con factores sociodemográficos y médico-clínicos

A continuación se exponen los resultados relativos al objetivo 6, que analizan la relación entre diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos con la calidad de vida, con los síntomas de ansiedad y de depresión, así como con el rendimiento neurocognitivo en los pacientes con sospecha de glioma, de forma previa a exéresis quirúrgica de la lesión. Además, se exponen los datos relativos a la correlación entre los tres tipos de variable dependiente:

- Calidad de vida y síntomas de ansiedad y depresión.
- Calidad de vida y rendimiento neurocognitivo.
- Síntomas de ansiedad y depresión y rendimiento neurocognitivo

La información que se desarrolla a lo largo de este apartado hace referencia únicamente a los análisis en los que se alcanzó la significación estadística, omitiéndose los resultados en los que no se halló dicha relación significativa.

4.5.1. Calidad de vida

4.5.1.a) Género de la muestra

Se valoró la existencia de diferencias en la calidad de vida de acuerdo al género de la muestra del Estudio I, mediante la prueba paramétrica de t de Student (Tabla I.15). Así, se

observaron diferencias significativas únicamente en la dimensión de funcionamiento personal ($t=-2,96$; $p=0,005$). En este sentido, las mujeres obtuvieron una puntuación mayor en esta dimensión frente a los hombres, que refería un mayor bienestar en esta dimensión por parte de éstas antes de la cirugía.

Por tanto, se rechaza la hipótesis de trabajo que indicaba que las mujeres con sospecha de glioma presentaban una peor calidad de vida global respecto a los hombres. Por el contrario, se halló una diferencia estadísticamente significativa que informaba que los hombres valoraban peor la calidad de vida funcional respecto a las mujeres.

Tabla I.15. Calidad de vida según género antes de la cirugía

Calidad de vida	Género	Media	D.E.	Prueba de Levene		t	Sig.
				F	Sig.		
Dimensión física	Hombre (N=25)	21,92	3,62	0,00	0,983	-0,61	0,547
	Mujer (N=16)	22,63	3,65				
Dimensión familiar y social	Hombre (N=25)	18,39	2,41	1,35	0,252	1,06	0,297
	Mujer (N=16)	17,35	3,85				
Dimensión emocional	Hombre (N=25)	15,56	3,38	0,67	0,419	-0,21	0,835
	Mujer (N=16)	15,81	4,28				
Dimensión funcional	Hombre (N=25)	10,00	3,24	4,00	0,053	-2,96	0,005**
	Mujer (N=16)	13,56	4,46				
Dimensión específica tumores cerebrales	Hombre (N=25)	51,52	12,74	0,63	0,434	-0,54	0,593
	Mujer (N=16)	53,38	6,41				
Calidad de vida global	Hombre (N=25)	114,76	15,39	0,50	0,485	-1,09	0,282
	Mujer (N=16)	120,50	17,97				

4.5.1.b) Crisis epilépticas

En la siguiente tabla (Tabla I.16) se recoge la comparación en las puntuaciones de calidad de vida según la presencia o no de crisis epilépticas antes de la cirugía, mediante la prueba t de Student. Los datos indican que los pacientes que no tenían crisis epilépticas en el momento del diagnóstico percibían un mejor funcionamiento en la dimensión familiar y social ($t=-2,32$; $p=0,026$), una menor satisfacción en la dimensión específica de tumores cerebrales ($t=-2,62$; $p=$

0,013) y peor bienestar global en la calidad de vida ($t=-2,54$; $p= 0,015$), comparado con aquellos individuos que si presentaban este síntoma antes de la cirugía. Al contrario de lo esperado, los pacientes que referían crisis epilépticas de forma previa a la cirugía informaron de una mejor calidad de vida global y mayor valoración en la dimensión específica de tumores cerebrales, frente a los enfermos que no presentaban este síntoma.

Tabla I.16. Calidad de vida según crisis epilépticas antes de la cirugía

				Prueba Levene			
	Crisis epilépticas	Media	D.E.	F	Sig.	t	Sig.
Dimensión física	No crisis (N=26)	21,85	3,80	0,10	0,755	-0,81	0,421
	Si crisis (N=15)	22,80	3,56				
Dimensión familiar y social	No crisis (N=26)	19,36	1,75	2,76	0,104	-2,32	0,026*
	Si crisis (N=15)	17,18	3,37				
Dimensión emocional	No crisis (N=26)	16,00	3,41	0,52	0,473	0,77	0,444
	Si crisis (N=15)	15,07	4,23				
Dimensión funcional	No crisis (N=26)	10,46	3,60	3,37	0,074	-1,98	0,055
	Si crisis (N=15)	13,00	4,53				
Dimensión específica de tumores cerebrales	No crisis (N=26)	49,15	6,49	0,94	0,339	-2,62	0,013*
	Si crisis (N=15)	57,60	14,18				
Calidad de vida global	No crisis (N=26)	112,35	14,49	0,48	0,494	-2,54	0,015*
	Si crisis (N=15)	125,07	17,03				

4.5.1.c) Síntomas de ansiedad y depresión

Los resultados sobre la relación entre las dimensiones de la calidad de vida y las variables de ansiedad y depresión se reflejan en la Tabla I.17. Se observa que todas las dimensiones de la calidad de vida y su valoración global correlacionan de forma negativa con los síntomas de depresión; mientras que los síntomas de ansiedad mostraban únicamente relación con la calidad de vida en la dimensión emocional ($r=-0,66$; $p=0,000$) y con la global ($r=-0,33$; $p=0,037$).

Tabla I.17. Correlaciones de las puntuaciones escala HADS con dimensiones calidad de vida

N= 41	Ansiedad		Depresión	
	Pearson	Significación	Pearson	Significación
Dimensión física	-0,143	0,371	-0,595	0,000***
Dimensión familiar y social	-0,102	0,525	-0,505	0,001**
Dimensión emocional	-0,66	0,000***	-0,44	0,004**
Dimensión funcional	-0,114	0,479	-0,607	0,000***
Dimensión específica	-0,146	0,364	-0,325	0,038*
Calidad de vida global	-0,33	0,037*	-0,679	0,000***

Por tanto, los datos obtenidos permitieron confirmar la hipótesis de trabajo que asumía la existencia de relación negativa entre los síntomas de depresión y la calidad de vida global (Corolario₁), y con las dimensiones emocional, física y funcional (Corolario₂). Para los síntomas de ansiedad, se cumplió la hipótesis que asumía que una mayor calidad de vida global se asociaba con menos síntomas (Corolario₁); mientras que se confirmó parcialmente la que establecía que estos síntomas se asociaban con las dimensiones física, específica de tumores y emocional (Corolario₂).

4.5.1.d) Rendimiento neurocognitivo

Este punto incluye las relaciones halladas entre las diferentes dimensiones de la calidad de vida de los pacientes con gliomas y el rendimiento en las diversas funciones neurocognitivas (Tabla I.18). Para facilitar la identificación de las relaciones que alcanzaron la significación estadística se han sombreado en la tabla que recoge los resultados.

Tabla I.18. Correlaciones de la calidad de vida y rendimiento neurocognitivo antes de la cirugía

	Dimensión física	Dimensión familiar	Dimensión emocional	Dimensión funcional	Dimensión específica	Calidad vida global
ORIENTACIÓN/ATENCIÓN						
Orientación (Escala orientación WMS-III)	$\rho: 0,08 (0,636)$	$\rho: 0,31 (0,047^*)$	$\rho: -0,02 (0,901)$	$\rho: 0,36 (0,032^*)$	$\rho: 0,39 (0,012^*)$	$\rho: 0,40 (0,010^{**})$
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	0,005 (0,975)	0,247 (0,120)	0,102 (0,524)	0,079 (0,625)	0,222 (0,163)	0,22 (0,160)
Atención selectiva (Test Campana)	-0,114(0,477)	0,18 (0,268)	-0,01(0,954)	-0,21 (0,196)	0,05 (0,763)	-0,02 (0,887)
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	$\rho: -0,23 (0,150)$	$\rho: -0,36 (0,020^*)$	$\rho: -0,06 (0,725)$	$\rho: -0,21 (0,186)$	$\rho: -0,54 (0,000^{***})$	$\rho: -0,42 (0,007^{**})$
Atención alternante (Trail Making Test B)	-0,15 (0,358)	-0,18 (0,269)	-0,13 (0,433)	-0,10 (0,540)	-0,02 (0,881)	-0,12 (0,444)
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y VIO-CONSTRUCTIVAS						
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	0,15 (0,332)	0,40 (0,009^{**})	0,11 (0,480)	0,27 (0,083)	0,15 (0,336)	0,29 (0,064)
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	0,24 (0,122)	0,47 (0,002^{**})	0,16 (0,316)	0,25 (0,110)	0,31 (0,046^*)	0,42 (0,006^{**})
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	0,27 (0,092)	0,34 (0,034^*)	0,19 (0,245)	0,07 (0,666)	0,10 (0,544)	0,23 (0,148)
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS						
Evocación categorial (Fluidez semántica)	-0,06 (0,717)	0,27 (0,093)	-0,02 (0,923)	0,29 (0,070)	0,29 (0,062)	0,28 (0,074)
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	0,16 (0,307)	0,52 (0,001^{**})	0,14 (0,382)	0,45 (0,003^{**})	0,36 (0,022^*)	0,49 (0,001^{**})
FUNCIONES MNÉSICAS						
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	0,06 (0,689)	0,22 (0,158)	0,14 (0,395)	0,32 (0,038^*)	0,25 (0,117)	0,32 (0,039^*)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	0,12 (0,440)	0,30 (0,060)	0,06 (0,693)	0,32 (0,042^*)	0,22 (0,162)	0,31 (0,046^*)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	0,14 (0,368)	0,14 (0,391)	0,11 (0,496)	0,30 (0,058)	0,31 (0,047^*)	0,35 (0,023^*)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	0,07 (0,663)	0,21 (0,186)	0,03 (0,873)	0,30 (0,056)	0,15 (0,338)	0,23 (0,149)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	0,12 (0,438)	0,26 (0,099)	0,09 (0,595)	0,25 (0,114)	0,22 (0,174)	0,29 (0,065)
Reconocimiento verbal (TAVEC)	0,20 (0,198)	0,25 (0,108)	0,18 (0,270)	0,25 (0,110)	-0,01 (0,973)	0,19 (0,239)
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	0,11 (0,508)	0,41 (0,008^{**})	0,16 (0,314)	0,18 (0,269)	0,37 (0,020^*)	0,41 (0,008^{**})
FUNCIONES EJECUTIVAS						
Control mental (Escala control mental WMS-III)	-0,07 (0,678)	0,36 (0,020^*)	0,22 (0,163)	0,15 (0,335)	0,24 (0,127)	0,29 (0,068)
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	0,15 (0,333)	0,42 (0,006^{**})	0,26 (0,100)	0,28 (0,078)	0,16 (0,306)	0,33 (0,034^*)
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	0,19 (0,244)	0,47 (0,002^{**})	0,10 (0,527)	0,21 (0,178)	0,15 (0,360)	0,29 (0,068)
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	0,10 (0,537)	0,42 (0,006^{**})	0,10 (0,520)	0,37 (0,017^*)	0,14 (0,379)	0,30 (0,060)

Los datos obtenidos pusieron de manifiesto la ausencia de correlación significativa entre las puntuaciones en las pruebas cognitivas y las relativas a la dimensión física y emocional de la calidad de vida. Para el resto de dimensiones se hallaron las siguientes relaciones estadísticamente significativas:

- Dimensión familiar y social: este fue el área que presentó correlación con más procesos cognitivos, que implicaba que una mayor calidad de vida en esta dimensión se asociaba con un mejor rendimiento en las pruebas: orientación ($\rho=0,31$; $p=0,047$); velocidad de procesamiento de la información ($\rho=-0,31$; $p=0,02$); reconocimiento visual objetos y distinguir detalles ($r=0,40$; $p=0,009$); organización visual ($r=0,47$; $p=0,002$); habilidades viso-constructiva ($r=0,34$; $p=0,034$); nominación visual ($r=0,52$; $p=0,001$); memoria visual inmediata ($r=0,41$; $p=0,008$); control mental ($r=0,36$; $p=0,020$); memoria de trabajo ($r=0,40$; $p=0,006$); planificación ($r=0,47$; $p=0,002$) y generación de alternativas ($r=0,42$; $p=0,006$).
- Dimensión funcional: Ésta se asoció de forma positiva con orientación ($\rho=0,36$; $p=0,032$); nominación verbal ($r=0,45$; $p=0,003$); memoria verbal inmediata ($r=0,32$; $p=0,038$); memoria verbal corto plazo libre ($r=0,32$; $p=0,042$) y generación de alternativas ($r=0,37$; $p=0,017$).
- Dimensión específica de tumores cerebrales: mayores puntuaciones en esta escala correlacionaron con mejor rendimiento en orientación ($\rho=0,39$; $p=0,012$); velocidad del procesamiento de la información ($\rho=-0,54$; $p=0,000$); organización visual estímulos ($r=0,36$; $p=0,046$); nominación verbal ($r=0,36$; $p=0,022$); memoria verbal corto plazo claves ($r=0,31$; $p=0,047$) y memoria visual inmediata ($r=0,37$; $p=0,020$).
- Calidad de vida: la valoración global de la calidad de vida correlaciona con un importante número de procesos neurocognitivos, reflejados en la Tabla 17. Una puntuación elevada en la escala total de calidad de vida se asociaba con un mejor rendimiento en orientación ($\rho=0,40$; $p=0,010$); velocidad de procesamiento de la información ($\rho=-0,42$; $p=0,007$);

organización visual ($r=0,42$; $p= 0,006$); nominación verbal ($r=0,49$; $p= 0,001$); memoria verbal inmediata ($r=0,32$; $p= 0,039$); memoria corto plazo libre ($r=0,31$; $p= 0,046$) y claves ($r= 0,35$; $p= 0,023$); memoria visual inmediata ($r=0,41$; $p=0,008$); memoria de trabajo ($r=0,33$; $p=0,034$).

Por lo tanto, los datos obtenidos permiten aceptar la hipótesis de trabajo planteada que entre el rendimiento en pruebas neurocognitivas y la calidad de vida, de forma general o para la dimensión funcional y específica de tumores cerebrales, excepto para la emocional. De forma previa a la cirugía, una mayor valoración de la calidad de vida o alguna de estas áreas en pacientes con gliomas se asociaba con mejores puntuaciones en diferentes variables neurocognitivas y con un menor tiempo de ejecución en la velocidad de rastreo visual.

4.5.1.e) Otros factores (grado de malignidad del glioma, lateralidad y comorbilidad con otras patologías)

En último lugar, no se hallaron diferencias en la calidad de vida, ni en su valoración global ni en cada una de sus dimensiones, de acuerdo al hemisferio afectado, a la comorbilidad con otras patologías o al grado de malignidad del glioma, a partir del estadístico t de Student. Por tanto, no se cumplen las hipótesis de trabajo propuestas para ninguno de los factores relativos a la enfermedad.

4.5.2. Síntomas de ansiedad y depresión

En este apartado se analizó la existencia de relación entre los síntomas de ansiedad y depresión y diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos, hallándose únicamente diferencias significativas en los síntomas de ansiedad de acuerdo al grado de malignidad del glioma. Para el resto de factores (género, hemisferio afectado, historia psicopatológica) no se hallaron diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión. Además, no se hallaron relaciones

significativas entre la variable edad y los síntomas de ansiedad y de depresión, lo que obliga a rechazar las hipótesis de trabajo propuestas en este campo.

4.5.2.a) Grado de malignidad del glioma

En la Tabla I.19 se presentan los datos de comparación entre pacientes con gliomas de alto y bajo grado, obtenidos mediante la prueba t de Student. Los participantes con gliomas de bajo grado mostraron una puntuación significativamente más elevada en la subescala de ansiedad ($t=-3,08$; $p=0,004$), que indicaba un mayor número de manifestaciones en estos pacientes. Para la subescala de depresión, los individuos con gliomas de alto grado informaron de puntuaciones más elevadas aunque no se alcanzó la significación estadística en dicha diferencia.

Tabla I.19. Síntomas ansiedad y depresión según grado de malignidad glioma

	Grado malignidad	Media (D.E.)	Prueba Levene.		t	Sig.
			F	Sig.		
Ansiedad (HADS)	Alto grado (N=32)	5,63 (3,15)	3,98	0,053	-3,08	0,004**
	Bajo grado (N=9)	9,78 (4,89)				
Depresión HADS	Alto grado (N=32)	7,16 (3,87)	0,039	0,845	1,17	0,247
	Bajo grado (N=9)	5,44 (3,77)				

4.5.2.b) Rendimiento neurocognitivo

La Tabla I.20 contiene los datos que relacionan las pruebas cognitivas con las variables emocionales de ansiedad y depresión. El estadístico utilizado para las variables que cumplían criterios paramétricos de normalidad fue la correlación Pearson y la Spearman para la orientación y la velocidad de procesamiento de la información.

En contra de lo esperado, los síntomas de ansiedad no correlacionaron con el rendimiento en ninguna de las funciones neurocognitivas, por lo que se rechaza la hipótesis de trabajo planteada en el inicio (Corolario 2). Respecto a los síntomas de depresión, estos mostraron una relación significativa con diferentes procesos ejecutivos (memoria de trabajo: $r=-0,38$; $p=0,016$;

planificación: $r=-0,38$; $p=0,014$), con casi todos los procesos de memoria verbal (memoria corto plazo libre: $r=-0,34$; $p=0,027$; claves: $r=-0,38$; $p=0,015$; memoria largo plazo libre: $r=-0,31$; $p=0,048$, claves: $r=-0,32$; $p=0,039$; reconocimiento: $r=-0,32$; $p=0,044$), con la nominación verbal ($r=-0,38$; $p=0,013$) y con la velocidad del procesamiento de la información ($r=0,32$; $p=0,042$). Estos datos indican que los pacientes con gliomas que mostraban un menor número de síntomas de depresión presentaban un mejor rendimiento en determinadas funciones neurocognitivas, mientras que esta relación no se halló para la ansiedad.

Tabla I.20. Correlaciones de síntomas ansiedad y depresión con funciones neurocognitivas

	Ansiedad	Depresión
ORIENTACIÓN/ ATENCIÓN		
Orientación (Escala orientación WMS-III)	$\rho: -0,09$ (0,566)	$\rho: -0,28$ (0,079)
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	0,09 (0,578)	-0,19 (0,232)
Atención selectiva (Test Campana)	-0,03 (0,838)	0,06 (0,719)
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	$\rho: -0,11$ (0,483)	$\rho: 0,32$ (0,042*)
Atención alternante (Trail Making Test B)	-0,21 (0,182)	0,24 (0,128)
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS		
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	0,25 (0,118)	-0,18 (0,265)
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	0,20 (0,208)	-0,26 (0,103)
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	0,15 (0,361)	-0,15 (0,342)
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS		
Evocación categorial (Fluidez semántica)	0,22 (0,174)	-0,20 (0,215)
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	0,14 (0,372)	-0,38 (0,013*)
FUNCIONES MNÉSICAS		
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	0,14 (0,394)	-0,30 (0,056)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	0,18 (0,259)	-0,34 (0,027*)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	-0,02 (0,891)	-0,38 (0,015*)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	0,18 (0,268)	-0,31 (0,048*)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	0,16 (0,327)	-0,32 (0,039*)
Reconocimiento verbal (TAVEC)	0,07 (0,646)	-0,32 (0,044*)
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	0,14 (0,395)	-0,30 (0,059)
FUNCIONES EJECUTIVAS		
Control mental (Escala control mental WMS-III)	0,12 (0,446)	-0,21 (0,178)
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	0,11 (0,475)	-0,38 (0,016*)
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	0,24 (0,135)	-0,38 (0,014*)
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	0,22 (0,156)	-0,31 (0,052)

4.5.3. Rendimiento neurocognitivo

Antes de analizar el rendimiento en las diferentes funciones neurocognitivas de los pacientes con sospecha de glioma, se comprobó la normalidad de dichas puntuaciones mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov (Tabla I.21). Como se observa, todas las variables excepto la orientación y la velocidad del procesamiento de la información siguen la distribución normal. Posteriormente se creó una nueva variable para cada una, mediante el cálculo del logaritmo neperiano, con el objetivo de alcanzar la normalidad y así poder aplicar también estadísticos paramétricos en estas dos medidas.

Tabla I.21. Prueba de normalidad de las variables cognitivas

N=41	Media	D.E.	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN				
Orientación	11,71	1,44	2,16	0,000***
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	11,80	3,57	1,03	0,237
Atención selectiva (Test Campana)	26,90	7,49	0,94	0,339
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	88,78	73,65	1,75	0,004**
Atención alternante (Trail Making Test B)	222,49	123,86	1,19	0,116
HABILIDADES VIS-ESPACIALES Y VISO-CONSTRUCTIVAS				
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	10,49	5,99	0,80	0,550
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	17,79	6,91	0,90	0,396
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	22,888	10,53	0,89	0,402
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS				
Evocación categorial (Fluidez semántica)	16,24	7,62	0,78	0,569
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	45,46	10,38	1,01	0,261
FUNCIONES MNÉSICAS				
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	41,34	17,29	0,60	0,862
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	7,59	5,00	0,982	0,290
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	8,20	4,98	0,65	0,798
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	8,34	5,17	0,71	0,694
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	8,39	5,24	0,69	0,720
Reconocimiento verbal (TAVEC)	13,37	2,91	1,17	0,128
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey) (N= 40)	11,038	7,80	0,65	0,795
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Control mental (Escala control mental WMS-III)	18,76	7,80	0,79	0,554
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	5,71	4,45	0,65	0,784
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	6,71	6,83	0,69	0,724
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	27,34	14,91	0,57	0,903

4.5.3.a) Edad y nivel educativo

La edad y el nivel educativo son dos de los factores más relacionados con el rendimiento neurocognitivo, documentados ampliamente en la literatura, que se analizarán a continuación. En primer lugar, se verificó que los pacientes con sospecha de glioma de mayor edad tenían menores puntuaciones neurocognitivas (Tabla I.22), como ya se observó en los datos comparativos de la muestra frente a sus valores referenciales. Se hallaron correlaciones significativas en el rendimiento cognitivo según la edad del paciente con sospecha de glioma.

Tabla I.22. Correlación entre rendimiento neurocognitivo y edad

	Pearson	Spearman	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN			
Orientación		-0,413	0,007**
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	-0,500		0,001**
Dígitos directo	-0,373		0,016*
Dígitos inverso	-0,565		0,000***
Atención selectiva (Test Campana)	-0,301		0,056
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)		0,760	0,000***
Atención alternante (Trail Making Test B)	0,502		0,001**
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS			
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	-0,666		0,000***
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	-0,810		0,000***
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	-0,797		0,000***
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS			
Evocación categorial (Fluidez semántica)	-0,493		0,001**
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	-0,617		0,000***
FUNCIONES MNÉSICAS			
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	-0,523		0,000***
Memoria verbal corto plazo: evocación libre	-0,539		0,000***
Memoria verbal corto plazo: evocación claves	-0,371		0,017*
Memoria verbal corto plazo : evocación libre	-0,503		0,001**
Memoria verbal corto plazo: evocación claves	-0,471		0,002*
Reconocimiento verbal (TAVEC)	-0,225		0,158
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	-0,805		0,000***
FUNCIONES EJECUTIVAS			
Control mental (Escala control mental WMS-III)	-0,605		0,000***
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	-0,732		0,000***
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	-0,657		0,000***
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	-0,568		0,000***

De forma específica, existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre la variable edad y las puntuaciones en los siguientes dominios: orientación ($\rho = -0,41$; $p = 0,007$),

amplitud atencional ($r = -0,50$; $p = 0,001$), reconocimiento de objetos ($r = -0,66$; $p = 0,000$), organización visual ($r = -0,81$; $p = 0,000$), habilidades viso-constructivas ($r = -0,79$; $p = 0,000$), evocación categorial ($r = -0,49$; $p = 0,001$), nominación verbal ($r = -0,62$; $p = 0,000$), memoria verbal inmediata ($r = -0,52$; $p = 0,000$), memoria verbal a corto plazo mediante evocación libre ($r = -0,54$; $p = 0,000$) y evocación con claves ($r = -0,37$; $p = 0,017$), memoria verbal a largo plazo mediante evocación libre ($r = -0,50$; $p = 0,001$) y evocación con claves ($r = -0,47$; $p = 0,002$), memoria visual inmediata ($r = -0,80$; $p = 0,000$); control mental ($r = -0,61$; $p = 0,000$), memoria de trabajo ($r = -0,73$; $p = 0,000$), memoria de trabajo ($r = -0,73$; $p = 0,000$), planificación ($r = -0,66$; $p = 0,000$) y generación de alternativas ($r = -0,57$; $p = 0,000$). Por otra parte, se encontró una relación positiva de la edad y la velocidad del procesamiento de la información ($r = 0,76$; $p = 0,000$), así como con la atención alternante ($r = 0,50$; $p = 0,001$), que revela que los individuos de mayor edad requieren más segundos en la realización de la tarea. Los datos obtenidos corroboran que el rendimiento neurocognitivo empeora con la edad y que esta relación podría aumentar el riesgo de afectación por otros factores que interfieren en dicho funcionamiento.

Para valorar la relación entre el rendimiento neurocognitivo y el nivel educativo de los pacientes, se realizó un análisis de la varianza tomando como variable independiente los años de escolaridad divididos en tres niveles: 0-6 años de estudios, 7-12 años de estudios y > 12 años de estudios. Previamente se realizó la prueba de homogeneidad de las varianzas mediante la prueba de Levene, como requisito para usar las pruebas paramétricas (Tabla I.23). Aquellas variables que no cumplían la condición de distribución normal (orientación y velocidad del procesamiento de la información ni el supuesto de homogeneidad de varianzas (reconocimiento verbal), se transformaron mediante logaritmo neperiano para poder utilizar estadísticos paramétricos. En el caso de esta última variable no se cumplen el criterio de homocedasticidad mediante su transformación logaritmo neperiano, por lo que se aplica un estadístico no paramétrico (H de

Kruskal Wallis) para estudiar la presencia de diferencias en el reconocimiento verbal de acuerdo al nivel educativo.

Tabla I.23. Rendimiento cognitivo por años de educación (ANOVA)

		Estadístico Levene			
		F	Sig.	F	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN					
Orientación	0-6 años	0,325	0,725	1,39	0,262
	7-12 años				
	> 12 años				
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	0-6 años	2,205	0,124	6,039	0,005**
	7-12 años				
	> 12 años				
Atención selectiva (Test Campana)	0-6 años	1,776	0,183	1,57	0,220
	7-12 años				
	> 12 años				
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	0-6 años	1,71	0,194	6,43	0,004**
	7-12 años				
	> 12 años				
Atención alternante (Trail Making Test B)	0-6 años	0,131	0,877	2,33	0,110
	7-12 años				
	> 12 años				
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y VISO-CONSTRUCTIVAS					
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	0-6 años	0,610	0,548	12,94	0,000***
	7-12 años				
	> 12 años				
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	0-6 años	2,532	0,093	13,96	0,000**
	7-12 años				
	> 12 años				
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	0-6 años	2,469	0,099	5,93	0,006**
	7-12 años				
	> 12 años				
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS					
Evocación categorial (Fluidez semántica)	0-6 años	2,216	0,123	3,24	0,050
	7-12 años				
	> 12 años				
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	0-6 años	3,34	0,050	12,31	0,000***
	7-12 años				
	> 12 años				
FUNCIONES MNÉSICAS					
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	0-6 años	0,733	0,487	2,72	0,078

		Estadístico Levene			
		F	Sig.	F	Sig.
	7-12 años				
	> 12 años				
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	0-6 años	1,183	0,317	2,86	0,70
	7-12 años				
	> 12 años				
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	0-6 años	0,952	0,395	1,30	0,284
	7-12 años				
	> 12 años				
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	0-6 años	0,827	0,445	2,405	0,14
	7-12 años				
	> 12 años				
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	0-6 años	0,687	0,509	1,48	0,24
	7-12 años				
	> 12 años				
Reconocimiento verbal (TAVEC)	0-6 años	3,85	0,30	χ²	(sig)
	7-12 años			5,69	0,058
	> 12 años				
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey) (N= 40)	0-6 años	1,630	0,210	9,01	0,001**
	7-12 años				
	> 12 años				
FUNCIONES EJECUTIVAS					
Control mental (Escala control mental WMS-III)	0-6 años	1,880	0,167	7,82	0,001**
	7-12 años				
	> 12 años				
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	0-6 años	2,024	0,146	11,88	0,000***
	7-12 años				
	> 12 años				
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	0-6 años	1,195	0,314	8,40	0,001**
	7-12 años				
	> 12 años				
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	0-6 años	0,322	0,727	15,84	0,000***
	7-12 años				
	> 12 años				

Para las variables neurocognitivas en las que se obtuvieron resultados significativos en el ANOVA, se realizó la prueba de Bonferroni para diferenciar entre qué niveles de la variable independiente (0-6 años; 7-12 años; > 12 años) había diferencias significativas. La Tabla I.24 expone únicamente estas comparaciones entre las variables cognitivas y los grupos de escolaridad

que obtuvieron una significación estadística. Para todas ellas, los pacientes con más años de estudios presentaron un mejor rendimiento neurocognitivo, es decir, una mejor puntuación en los instrumentos aplicados.

Tabla I.24. Comparaciones del rendimiento cognitivo por años de escolaridad

	Comparación entre grupos (media)		Diferencia de medias	Significación
Amplitud atencional	0-6 años (10,36)	> 12 años (15,83)	-5,47	0,005
	7-12 años (11,46)	> 12 años (15,83)	-4,37	0,014
Velocidad procesamiento información	0-6 años (128,36)	7-12 años (81,54)	46,82	0,041
	7-12 años (128,36)	> 12 años (45,17)	83,20	0,004
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	0-6 años (6,09)	7-12 años (10,54)	-4,45	0,042
	0-6 años (6,09)	> 12 años (18,33)	-12,24	0,000
	7-12 años (10,54)	> 12 años (18,33)	-7,79	0,003
Organización visual	0-6 años (11,36)	7-12 años (18,90)	-7,53	0,001
	0-6 años (11,36)	> 12 años (18,33)	-13,80	0,000
	7-12 años (18,90)	> 12 años (25,17)	-6,27	0,045
Habilidades viso-constructivas	0-6 años (15,95)	> 12 años (24,00)	-16,84	0,006
Nominación verbal por confrontación	0-6 años (36,18)	7-12 años (47,04)	-10,86	0,003
	0-6 años (36,18)	> 12 años (56,17)	-19,98	0,000
Control mental	0-6 años (13,82)	> 12 años (27,33)	-13,51	0,001
	7-12 años (18,88)	> 12 años (27,33)	-8,46	0,027
Memoria trabajo	0-6 años (2,09)	7-12 años (6,08)	-3,99	0,012
	0-6 años (2,09)	> 12 años (10,83)	-8,74	0,000
	7-12 años (6,08)	> 12 años (10,83)	-4,75	0,018
Planificación	0-6 años (0,91)	7-12 años (8,08)	-7,17	0,005
	0-6 años (0,91)	> 12 años (11,83)	-10,92	0,002
Fluidez y generación de alternativas	0-6 años (14,27)	7-12 años (28,63)	-14,35	0,004
	0-6 años (14,27)	> 12 años (46,17)	-31,89	0,000
	7-12 años (28,63)	> 12 años (46,17)	-17,54	0,005

En todas las pruebas se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con menos años de escolaridad (0-6 años) y los que han estudiado más de 12 años, mientras que se detectó un menor rendimiento entre los individuos del primer grupo frente a los pacientes que tenían entre 7 y 12 años de estudios para las dos pruebas de habilidades viso-espaciales, la de nominación verbal y algunas funciones ejecutivas (memoria de trabajo, planificación y fluidez o generación de alternativas). En último lugar, se hallaron diferencias

significativas en las puntuaciones de la amplitud atencional, de las habilidades viso-espaciales, de la memoria de trabajo y de la generación de alternativas entre los pacientes con nivel educativo entre 7-12 años y aquellos con más de 12 años de estudios.

Antes de analizar el rendimiento neurocognitivo en función de las diferentes variables moduladoras se comprobó la existencia de diferencias en dichas variables de acuerdo al nivel educativo (Kruskal Wallis) y a la edad (ANOVA) (Tabla I.25 y I.26). Los resultados expuestos en estas tablas indicaron la existencia de diferencias significativas en el factor comorbilidad con otras patologías para los años de estudios ($\chi^2 = 10,41$; $p = 0,005$) y para la edad ($F = 19,50$; $p = 0,000$), así como en el grado de malignidad del glioma para la edad ($F = 21,11$; $p = 0,000$). Esta información deberá ser considerada en la realización de los análisis estadísticos posteriores que comparen en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo a la comorbilidad con otras patologías y al grado de malignidad del glioma, ya que se incluirán como covariables para controlar su efecto (puntos 4.5.3.b y 4.5.3.c).

Tabla I.25. Factores moduladores por años de educación (H de Kruskal Wallis)

		0-6 años	7-12 años	> 12 años	χ^2 (significación)
Antecedentes médicos	No	2	10	6	10,410 (0,005)**
	Si	9	14	0	
Hemisferio afectado	Izquierdo	5	6	1	1,440 (0,487)
	Derecho	6	16	4	
Grado malignidad glioma	Bajo grado	0	6	3	5,833 (0,054)
	Alto grado	11	18	3	

Tabla I.26. Factores moduladores por edad

		Media (DE)	Estadístico Levene (significación)	F (significación)
Antecedentes médicos	No (N= 18)	46,33 (12,27)	3,19 (0,084)	19,50 (0,000)***
	Si (N= 23)	61,35 (9,51)		
Hemisferio afectado	Izquierdo (N=12)	56,33 (11,61)	1,66 (0,205)	0,128 (0,722)
	Derecho (N= 26)	54,69 (13,75)		
Grado malignidad glioma	Bajo grado (N=9)	40,33 (11,55)	0,045 (0,833)	21,11 (0,000)***
	Alto grado (N= 32)	58,81 (10,41)		

4.5.3.b) Grado de malignidad del glioma

A pesar de que la información relativa al grado histológico de la lesión se obtuvo de forma posterior a la cirugía, se analizó el rendimiento cognitivo previo de acuerdo a este factor para determinar si existían diferencias desde el primer momento de la enfermedad. Se procedió a hallar las diferencias grupales mediante la regresión lineal múltiple para predecir el rendimiento neurocognitivo de los pacientes de acuerdo al grado de malignidad de la enfermedad, con el método de introducir la variable edad para su control en el rendimiento cognitivo de los pacientes (Tabla I.27). La única variable en la que se observaron diferencias significativas de acuerdo al grado histológico de la lesión fue la capacidad de planificación, evaluada mediante la escala del Mapa del Zoo (Beta=-0,36; t=-2,74; p= 0,009), presentando un peor rendimiento los pacientes con sospecha de glioma de alto grado. A pesar de no alcanzar la significación estadística, la elevada diferencia entre las puntuaciones de ambos grupos para las tareas de atención alternante, memoria inmediata verbal y fluidez fonológica, aporta información a nivel clínico sobre un mejor rendimiento de los pacientes con gliomas de bajo grado en estas funciones cognitivas, una vez controlada la edad.

Tabla I.27. Rendimiento cognitivo de acuerdo al grado de malignidad del glioma

			Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		
Variable cognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	Alto grado (N= 32)	11,50 (1,54)	-0,39	0,64	-0,11	-0,61	0,543
	Bajo grado (N=9)	12,44 (0,53)					
Amplitud atencional	Alto grado (N= 32)	11,03 (2,95)	-1,10	1,48	-0,12	-0,74	0,463
	Bajo grado (N=9)	14,55 (4,36)					
Atención selectiva	Alto grado (N= 32)	26,63 (6,12)	3,95	3,38	0,21	1,17	0,250
	Bajo grado (N=9)	27,89 (11,56)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	Alto grado (N= 32)	100,50 (78,96)	-5,72	29,78	-0,03	-0,19	0,849
	Bajo grado (N=9)	47,11 (21,46)					
Atención alternante (TMT-B)	Alto grado (N= 32)	253,25 (119,55)	65,61	50,51	0,21	1,30	0,202
	Bajo grado (N=9)	113,11 (63,86)					

			Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		
Variable cognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Alto grado (N= 32)	8,94 (5,63)	-2,05	2,13	-0,14	-0,96	0,343
	Bajo grado (N=9)	16,00 (3,61)					
Organización visual	Alto grado (N= 32)	15,92 (6,39)	-1,93	1,93	-0,11	-1,00	0,322
	Bajo grado (N=9)	24,44 (4,13)					
Habilidades viso-constructivas	Alto grado (N= 32)	20,61 (10,68)	1,90	3,75	0,07	0,51	0,616
	Bajo grado (N=9)	30,72 (4,84)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	Alto grado (N= 32)	14,44 (6,28)	-3,81	3,13	-0,201	-1,22	0,231
	Bajo grado (N=9)	22,67 (8,80)					
Nominación verbal por confrontación	Alto grado (N= 32)	42,94 (10,33)	-4,50	3,87	-0,17	-1,16	0,25
	Bajo grado (N=9)	54,44 (2,92)					
FUNCIONES MNÉSICAS							
Memoria verbal inmediata	Alto grado (N= 32)	37,00 (16,15)	-12,20	6,82	-0,28	-1,79	0,081
	Bajo grado (N=9)	56,78 (11,85)					
Memoria corto plazo: evocación libre	Alto grado (N= 32)	6,50 (4,75)	-2,37	1,99	-0,19	-1,19	0,241
	Bajo grado (N=9)	11,44 (4,03)					
Memoria corto plazo: evocación claves	Alto grado (N= 32)	7,50 (4,92)	-0,51	2,23	-0,04	-0,23	0,819
	Bajo grado (N=9)	10,67 (4,61)					
Memoria largo plazo: evocación libre	Alto grado (N= 32)	7,31 (5,03)	-2,33	2,12	-0,18	-1,10	0,279
	Bajo grado (N=9)	12,00 (4,03)					
Memoria largo plazo: evocación claves	Alto grado (N= 32)	7,28 (5,03)	-2,28	2,19	-0,17	-1,04	0,306
	Bajo grado (N=9)	12,33 (4,09)					
Reconocimiento verbal	Alto grado (N= 32)	13,13 (3,09)	-0,08	1,37	-0,01	-0,06	0,955
	Bajo grado (N=9)	14,22 (2,11)					
Memoria visual inmediata	Alto grado (N= 32)	8,76 (6,37)	-2,92	2,28	-0,15	-1,28	0,209
	Bajo grado (N=9)	18,89 (7,41)					
FUNCIONES EJECUTIVAS							
Control mental	Alto grado (N= 32)	16,59 (6,79)	-4,35	2,91	-0,22	-1,50	0,143
	Bajo grado (N=9)	26,44 (6,35)					
Memoria trabajo	Alto grado (N= 32)	4,41 (3,83)	-1,74	1,43	-0,16	-1,22	0,232
	Bajo grado (N=9)	10,33 (3,35)					
Planificación	Alto grado (N= 32)	4,31 (5,7)	-6,21	2,27	-0,36	-2,74	0,009**
	Bajo grado (N=9)	15,22 (1,71)					
Fluidez y generación de alternativas	Alto grado (N= 32)	23,53 (13,27)	-9,57	5,71	0,10	-21,12	1,99
	Bajo grado (N=9)	40,89 (12,82)					

4.5.3.c) Otros factores (lateralidad y comorbilidad con otras patologías)

Se valora la existencia de diferencias en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con sospecha de glioma antes de la cirugía de acuerdo al hemisferio afectado por el mismo, mediante el estadístico t de Student. Los datos hallados indican que no existían diferencias significativas en las puntuaciones neurocognitivas entre pacientes con glioma en el hemisferio izquierdo y el derecho. Sin embargo, se observó que en algunas pruebas visuales (atención selectiva, habilidades viso-espaciales y viso-constructivas) los pacientes con afectación en hemisferio derecho presentaron mayor variabilidad en las puntuaciones, es decir, mayores cifras de desviación estándar; mientras que se observó el mismo efecto para las pruebas verbales (nominación verbal y los diferentes procesos de la memoria verbal) para aquellos con afectación en el hemisferio izquierdo (Ver Tabla I.28).

Tabla 27. Rendimiento cognitivo de acuerdo al hemisferio afectado

		Media (D.E.)	Prueba de Levene		t	Significación
			F	Signf		
Atención selectiva	Izquierdo (N =12)	29,92 (5,82)	2,291	0,139	1,67	0,103
	Derecho (N =26)	25,54 (8,12)				
Organización visual	Izquierdo (N =12)	18,17 (4,69)	5,437	0,025	0,25	0,803
	Derecho (N =26)	17,67 (7,25)				
Habilidades viso-constructivas	Izquierdo (N =12)	25,62 (8,81)	1,584	0,216	1,12	0,271
	Derecho (N =26)	21,48 (11,34)				
Nominación verbal por confrontación	Izquierdo (N =12)	43,00 (11,06)	0,969	0,331	-0,92	0,363
	Derecho (N =26)	46,31 (9,92)				
Memoria verbal inmediata	Izquierdo (N =12)	36,50 (17,15)	0,135	0,715	-1,42	0,164
	Derecho (N =26)	44,65 (16,11)				
Memoria corto plazo: evocación libre	Izquierdo (N =12)	6,33 (4,81)	0,002	0,968	-1,13	0,265
	Derecho (N =26)	8,27 (4,94)				
Memoria corto plazo: evocación claves	Izquierdo (N =12)	7,75 (5,22)	0,020	0,888	-0,47	0,642
	Derecho (N =26)	8,58 (4,97)				
Memoria largo plazo: evocación libre	Izquierdo (N =12)	6,67 (5,35)	0,348	0,559	-1,56	0,127
	Derecho (N =26)	9,42 (4,92)				
Memoria largo plazo: evocación claves	Izquierdo (N =12)	6,83 (5,29)	0,314	0,579	-1,51	0,140
	Derecho (N =26)	9,50 (4,97)				
Reconocimiento verbal	Izquierdo (N =12)	12,50 (4,34)	3,974	0,054	-1,14	0,156
	Derecho (N =26)	13,69 (2,17)				

Por otro lado, no se hallan diferencias significativas en las puntuaciones neurocognitivas de acuerdo a los antecedentes médicos, mediante análisis de regresión múltiple para controlar el

efecto de la edad y del nivel educativo. Por este motivo se acepta la hipótesis nula que indica la ausencia de diferencias en el rendimiento neurocognitivo según el factor de comorbilidad con otras patologías.

5. Conclusiones

El perfil sociodemográfico de la muestra estudiada indica que más de la mitad de la muestra estaba formada por varones mayores de 56 años, y que en la mayoría de los casos se trata de personas casadas o con pareja estable y con hijos. Un 37% había cursado únicamente estudios primarios y un 27% no habían finalizado dichos estudios, lo que implica que más del 60% de la muestra no se benefician del papel protector que supone un nivel educativo elevado para el desarrollo del deterioro cognitivo. Un último dato relevante de este perfil, es que casi el 54% estaba en activo a nivel laboral una semana antes del ingreso hospitalario, lo que puede sugerir una aparición brusca de la sintomatología neurológica.

Como era de esperar predominan los pacientes con gliomas de alto grado, principalmente con glioblastoma multiforme que constituyen el 66% de la muestra total. Respecto a la lateralidad de la lesión, no se observa una distribución equitativa entre el hemisferio izquierdo y derecho, siendo éste último el más afectado (63,4%). La mayor parte de los participantes tienen el glioma ubicado en el lóbulo frontal (71%), con cifras similares a las aportadas en diferentes series de pacientes (Almenar, 2009). Esto explica que los déficits motores sean una de las manifestaciones focales más prevalente, informadas hasta en el 46% de la muestra. Dichos déficits se producen por la compresión, infiltración de la masa tumoral y el edema perilesional ejercen sobre las neuronas de estas zonas y sobre la sustancia blanca (Menéndez, Arribas & Chust, 2009). Otros de los síntomas más descritos por los pacientes en la entrevista clínica, son la cefalea (64%) y los fallos en el lenguaje (41,5%), considerados como manifestaciones neurológicas generales y asociadas al aumento de la presión intracraneal, características de los tumores de crecimiento

rápido (Menéndez, Arribas y Chust, 2009). Un último dato médico-clínico a considerar es que más del 50% presentaba otras patologías previas no relacionadas con el glioma, hecho que puede explicarse por la media de edad de la muestra (54,8 años), ya que a mayor edad se aumenta el riesgo de determinadas patologías.

Uno de los objetivos primordiales del estudio se centra en determinar la calidad de vida de los pacientes con sospecha de glioma antes de la confirmación histopatológica de la lesión, sin que interfieran otros factores como por ejemplo la cirugía, los tratamientos oncológicos o el uso continuado de fármacos de soporte, de tal forma que se proporcione información sobre el papel del tumor en la calidad de vida de estos enfermos.

Los datos obtenidos indican que los participantes no mostraban problemas graves en la dimensión física ni en la emocional de forma previa a la cirugía. Cuando se compara con la población oncológica general, los resultados hallados ponen de manifiesto que los pacientes con gliomas presentan una mejor calidad de vida en la dimensión física y un menor número de estos síntomas, que puede explicarse porque en este momento de medida todavía no se ha administrado ningún tratamiento oncológico y, por lo tanto, el único factor que está influyendo es el glioma. Por el contrario, se observó una peor calidad de vida en las dimensiones familiar-social y funcional, dato que se produce también cuando se compara con la población de referencia para los tumores cerebrales. Para ambas áreas el menor bienestar mostrado por los pacientes de este estudio puede producirse porque el 80% de la muestra estaba hospitalizada en el momento de la evaluación, variable que limita la interacción con la red de apoyo social e impide la realización de actividades diarias habituales, recogidas en la dimensión funcional de la escala FACT-G. En relación a los problemas específicos de tumores cerebrales, los datos hallados en este estudio son similares a los aportados por otros autores (Liu et al., 2009^b) y ponen de manifiesto que desde los primeros momentos de la enfermedad estos pacientes presentan una moderada frustración al no poder realizar las actividades previas y malestar por la reducción en su vida familiar. Además, un elevado porcentaje de los pacientes de este estudio presentan dificultades moderadas en la

expresión de pensamientos (48,7%) y en la organización de los mismos (46,4%). Entre los problemas menos frecuentes se encuentra la necesidad de ayuda en las actividades básicas de la vida diaria, así como la dificultad en la toma de decisiones y asumir responsabilidades. En definitiva, la menor calidad de vida global de los pacientes con sospecha de glioma de forma previa a la cirugía respecto a las poblaciones de referencia, puede explicarse por el menor bienestar en las dimensiones familiar-social y en la funcional.

En la literatura se ha puesto de manifiesto que unos de los principales factores determinantes de la calidad de vida en los pacientes con gliomas son los síntomas de ansiedad y depresión (Giovagnoli, 1999; Giovagnoli et al., 2005; Mainio et al., 2006; Liu et al., 2009^a). Por ello, determinar su prevalencia y su relación con la calidad de vida al principio de la enfermedad se definió como otro de los objetivos principales de este estudio. Los datos hallados se dirigen parcialmente en la dirección esperada, ya que en este estudio los pacientes con gliomas no manifiestan un mayor número de síntomas de depresión frente a la población oncológica general. Entre las posibles causas que pueden influir en la ausencia de diferencias en estos síntomas se encuentra que en los momentos iniciales de la enfermedad no están presentes aún algunas de las características específicas que desencadenan una mayor frecuencia de los síntomas de depresión en pacientes con gliomas, como por ejemplo pérdida de la autonomía e independencia, confirmación del diagnóstico histopatológico de la lesión o del pronóstico de vida limitado (Anderson, Taylor & Whittle; 1999; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Pelletier et al., 2002; Wellisch et al., 2002; Díaz et al., 2009). Respecto a la ansiedad, se halla una menor frecuencia de estos síntomas en los pacientes del presente estudio respecto a la población oncológica general en el momento del diagnóstico, así como a los datos aportado por otros autores de forma previa a la exéresis quirúrgica (Mainio et al., 2003; Litofsky et al., 2004; D'Angelo et al., 2008). Dentro de los resultados esperados, se obtuvieron mayores porcentajes de problemas clínicos de depresión (14,6%) frente a los de ansiedad (7,3%), de igual forma que han señalado otros autores (Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Kilbridge, Smith & Grant, 2007; D'Angelo et al., 2008). Y además los

valores para los síntomas de depresión son similares a los aportados por diferentes investigadores en el momento previo a la cirugía (Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Mainio et al., 2005^a).

Al analizar la relación de estos síntomas con la calidad de vida, se evidenció una fuerte correlación negativa entre las dimensiones de la calidad de vida y los síntomas de depresión, con óptimos niveles de significación ($p < 0,01$) en todas las relaciones excepto en una. Estos datos son congruentes con los aportados por diferentes autores, que subrayan el papel predictor de la depresión en una mala calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales (Giovagnoli, 1999; Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2005^a; Mainio et al., 2006; Janda et al., 2007; Gazzotti et al., 2011), y ponen de manifiesto la presencia de una robusta relación entre la calidad de vida y los síntomas de depresión desde primeros momentos de la enfermedad. Antes de la cirugía, los síntomas de ansiedad correlacionan únicamente con la dimensión emocional y con la calidad de vida global de los pacientes con sospecha de glioma. En este sentido, no existe apenas literatura científica que analice la relación entre ambas variables en pacientes con tumores cerebrales, ya que la prevalencia de los síntomas de ansiedad son menores frente a los de depresión, que han sido el objeto de estudio en la mayor parte de investigaciones revisadas. En el presente estudio se observó que un mayor número de síntomas de ansiedad se asociaba con una peor calidad de vida en la dimensión emocional ($p = 0,000$) y en la valoración global de la misma ($p = 0,037$).

El rendimiento neurocognitivo es otro de los aspectos más determinantes de la calidad de vida de los pacientes porque sus déficits son síntomas directos de la enfermedad, tienen un efecto negativo en su rendimiento funcional y se asocian con determinadas reacciones emocionales, principalmente síntomas de ansiedad y de depresión. Con el fin de conocer el efecto directo del glioma en el rendimiento de diferentes procesos neurocognitivos, su estudio se convierte en otro de los objetivos primordiales de esta investigación. Esto supone establecer la prevalencia de los déficits neurocognitivos clínicos en el momento de la sospecha de glioma y la relación entre el rendimiento en estas funciones con la calidad de vida (dimensiones y valoración

global), así como con los síntomas de ansiedad y depresión ampliamente documentada en otras poblaciones con daño cerebral.

En líneas generales, se observa que los pacientes con sospecha de glioma muestran un menor rendimiento en la mayoría de funciones neurocognitivas respecto a sus grupos de referencia antes de la resección quirúrgica de la lesión, aunque no en todos los casos se alcanzó la significación estadística. Los participantes con edades comprendidas entre los 35 y 69 años presentan un rendimiento por debajo de sus grupos de referencia para procesos atencionales de amplitud, velocidad del procesamiento de la información y atención alternante, así como en habilidades viso-espaciales. Respecto a la memoria verbal, se observa que los participantes entre 65 y 74 años muestran un peor rendimiento en memoria inmediata y aquellos mayores de 55 años en memoria episódica a corto y largo plazo. Para los procesos de lenguaje, todos aquellos con menos de doce años de escolaridad exhiben un menor rendimiento en nominación verbal, respecto a sus valores normativos; por el contrario para la evocación semántica únicamente los individuos mayores de 65 años con 10 años de escolaridad presentan un peor rendimiento. En relación a las funciones ejecutivas, aquellos pacientes con más de 55 años tienen peores puntuaciones para las tareas de control mental y memoria de trabajo, frente a sus grupos de referencia. Para el dominio de generación de alternativas, se indica que los individuos con menos de 9 años de escolaridad y de 59 años de edad muestran un peor rendimiento, frente a sus valores de referencia. Para el resto de funciones neurocognitivas (atención selectiva, habilidades viso-constructiva, memoria visual inmediata y habilidades de planificación y organización), los valores normativos no diferenciaban de acuerdo a la edad de los participantes por lo que se observó un menor rendimiento en el grupo de individuos con glioma, respecto a la población general.

Los resultados obtenidos indican la presencia de déficits clínicos desde los primeros momentos de la enfermedad, información que confirma que el propio tumor es una de las principales causas de los problemas neurocognitivos observados en estos pacientes durante la

enfermedad. Al menos el 40% de la muestra presentaba déficits clínicos en alguno de los procesos neurocognitivos evaluados, oscilando el rango entre el 22% para fluidez y generación de alternativas y el 87,8% en atención alternante. Los dominios más afectados en las fases iniciales de la enfermedad, con valores de afectación que superan a la mitad de la muestra, son: a) velocidad del procesamiento de la información (75,6%); b) atención alternante (87,8%); c) organización visual (56,1%), y d) memoria verbal a corto plazo (58,5%). Por el contrario, las funciones con un menor porcentaje de déficit fueron: orientación y amplitud atencional, fluidez y generación de alternativas y la tarea de reconocimiento verbal con porcentajes inferiores al 27%.

El estudio de la relación entre la calidad de vida y el rendimiento neurocognitivo aporta algunos resultados no esperados, ya que no se habían informado previamente en la literatura científica. En este sentido, la dimensión familiar-social es el área de la calidad de vida que correlaciona con un mejor rendimiento de un mayor número de procesos neurocognitivos de diferentes funciones, excepto con memoria verbal. Otro de los resultados no esperados es la falta de relación entre la dimensión emocional y el funcionamiento en las pruebas neurocognitivas, ya que esta área recoge alguna de las reacciones emocionales más frecuentes en pacientes oncológicos. Una posible explicación para este dato es que todos los pacientes en el momento previo a la cirugía y a la confirmación histopatológica de la lesión, presentan las mismas reacciones y en la misma intensidad, motivo por el cual no correlacionan de forma significativa con un mejor rendimiento neurocognitivo de los pacientes.

Como era de esperar, la dimensión funcional de la calidad de vida se asocia con un mejor funcionamiento en algunos dominios neurocognitivos (orientación, nominación verbal, memoria verbal inmediata y a corto plazo, así como fluidez y generación de alternativas). Este dato implica que una mejor valoración del desempeño funcional del paciente se asocia a su vez con un mayor rendimiento en las funciones indicadas, dato que se comparte con otros autores (McDonald et al., 2005; Liu et al., 2009^a; Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010). Diferentes investigadores han indicado que la valoración subjetiva de déficits cognitivos en pacientes con gliomas influye de

forma importante en su calidad de vida (Osoba et al., 1997; Bampoe et al., 2000; Osoba et al., 2000^a; Osoba et al., 2001; Taphoorn et al., 2007; Buddrkar et al., 2009). En el Estudio I, además de indicar la presencia de problemas subjetivos en dominios del lenguaje y de las funciones ejecutivas, se pone de manifiesto la relación entre los componentes específicos de la calidad de vida en enfermos con tumores cerebrales y el rendimiento neurocognitivo en determinados procesos de atención (orientación y velocidad del procesamiento de la información), habilidades viso-espaciales (organización visual) y lingüísticas (nominación verbal) y de memoria (memoria verbal a corto plazo evocación con claves y memoria visual inmediata). En último lugar, la calidad de vida global de los pacientes con sospecha de glioma correlaciona con un amplio número de funciones neurocognitivas: a) atención (orientación y velocidad del procesamiento de la información); b) habilidades viso-espaciales (organización visual); c) lenguaje (nominación verbal); d) memoria verbal (memoria inmediata, memoria episódica a corto plazo) y memoria visual inmediata, y e) funciones ejecutivas (memoria de trabajo). Estos datos están en la misma línea que los aportados por diferentes autores (Giovagnoli, 1999; Giovagnoli et al., 2005; Fox, Lyon & Farace, 2007) que indican que un mejor rendimiento en determinadas funciones, principalmente relativas a la atención y memoria, se asocia con una mejor valoración en la calidad de vida de los pacientes con gliomas.

Los datos correlacionales ponen de manifiesto la ausencia de relación entre los síntomas de ansiedad y el rendimiento neurocognitivo, aspecto que sorprende debido a que en la población general unos niveles elevados de ansiedad se asocian con un peor rendimiento neurocognitivo, tal y como se recoge en la literatura científica (Chóliz, 2005; González-Garrido & Ramos-Loyo, 2006). Los resultados hallados en este estudio pueden deberse a diferentes causas:

- Unos niveles de ansiedad inferiores a lo esperado, indican que no existen apenas síntomas clínicos motivo por el cual no se halla una relación significativa entre ellos y el rendimiento neurocognitivo.

- El instrumento aplicado para valorar la ansiedad puede ser inadecuado para recoger la sintomatología en pacientes con gliomas, motivo por el cual no se encuentra una relación significativa.
- El mayor número de síntomas de ansiedad en pacientes con gliomas de bajo grado puede estar mediando en la ausencia de relación entre estos y el rendimiento en las diferentes pruebas neurocognitivas.

Por el contrario, se confirma la relación entre los síntomas de depresión y el funcionamiento neurocognitivo desde los primeros momentos de la enfermedad, de igual forma que manifiestan otros autores (Irle et al., 1994; Pringle, Taylor & Whittle, 1999). Esta relación no es exclusiva de pacientes con gliomas, sino que también se contempla en muestras con otras patologías cerebrales y en población general. Los dominios específicos con los que presenta correlación los síntomas de depresión son: velocidad del procesamiento de la información, nominación verbal, memoria verbal episódica (corto y largo plazo) y algunos procesos ejecutivos (memoria de trabajo y planificación). Los resultados alcanzados indican que un menor número de síntomas de depresión se asocian con un mejor rendimiento en las funciones anteriormente citadas.

A la luz de los resultados expuestos, los síntomas de depresión parecen tener un efecto determinante en la calidad de vida, tanto en las dimensiones como en la valoración global, así como en diversos dominios neurocognitivos de los pacientes con gliomas desde los primeros momentos de la enfermedad y no forma exclusiva a la recurrencia o progresión de la enfermedad (Taphoorn & Klein, 2004; Giovagnoli et al., 2005).

Para completar la información de la calidad de vida en este primer momento, además de obtener los resultados sobre las dimensiones afectadas y el papel del tumor, se ha analizado la relación entre este constructo y diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos. Los datos derivados de estos análisis, permiten obtener un mayor conocimiento de la influencia de determinadas variables en la calidad de vida inicial de los pacientes con gliomas. Al contrario de

los datos hallados hasta la fecha, las mujeres de este estudio presentan un mejor rendimiento en la dimensión funcional respecto a los hombres y no se observan diferencias en la calidad de vida global de acuerdo al género. Estos últimos resultados son similares a los aportados por otros autores (Giovagnoli, 1999; Brown et al., 2005; Giovagnoli et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Budrukhar et al., 2009; Liu et al., 2009^b) que ponen de manifiesto la ausencia de diferencias en este constructo de acuerdo al género de la muestra. Para el resto de variables sociodemográficas, no se observan diferencias en ninguna dimensión, ni en la valoración global de la calidad de vida, de forma previa a la exéresis quirúrgica de la lesión.

Respecto a los factores relativos a la enfermedad, únicamente se alcanzan diferencias en la calidad de vida de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas, en el momento del debut de la enfermedad. Sin embargo, los datos obtenidos no son los esperados ya que los pacientes con crisis epilépticas muestran una mejor calidad de vida global y un menor malestar asociado a las manifestaciones específicas, respecto a los participantes que no presentan crisis epilépticas. Por el contrario, se evidencia una peor calidad de vida en la dimensión física de los pacientes con crisis epilépticas y no se hallan diferencias en la dimensión funcional. Los resultados alcanzados pueden explicarse porque en los primeros momentos de la enfermedad existan otros síntomas neurológicos (paresia, alteración sensitiva, alteración nivel conciencia, cefalea) con mayor peso en la calidad de vida de estos pacientes. Además, algunos autores (Klein et al., 2001, 2003; Scheimender et al., 2003) señalan que la peor calidad de vida de los enfermos con crisis epilépticas se asocia también a los efectos secundarios de los tratamientos para su control. En este sentido, los pacientes de este estudio pueden no experimentar aún dichos efectos, lo que explicaría que la presencia de crisis epilépticas no se asocie con una peor calidad de vida.

En la misma línea de trabajo, se estudian una serie de factores relacionados con los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con sospecha de glioma, por ser otras de las variables más relevantes de esta investigación. Antes de la cirugía se observa que exclusivamente el grado de malignidad se asocia con diferencias en las manifestaciones clínicas de ansiedad. Así,

los pacientes con glioma de bajo grado presentan más síntomas respecto a los enfermos con tumores de mayor grado de malignidad. De nuevo los resultados obtenidos son contrarios a los esperados, ya que en la literatura revisada no se establecieron diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo al grado de malignidad del glioma. Una de las posibles explicaciones para los datos obtenidos en este estudio es que los especialistas aportaran más información sobre la enfermedad y el proceso quirúrgico a los pacientes con gliomas de bajo grado, ya que el pronóstico vital de estos pacientes es mejor respecto a los de alto grado y esto implicará una menor dificultad en la comunicación de la malas noticias por parte de los médicos.

Entre los factores más relacionados con el rendimiento neurocognitivo en los pacientes con sospecha de glioma, la edad es el más relevante al presentar una correlación significativa con todos los procesos excepto con la atención selectiva (Test de la Campana) y con el reconocimiento verbal (TAVEC). Los resultados obtenidos en este sentido indican que el rendimiento de los procesos empeora con la edad y además esta variable es la encargada de explicar las diferencias en determinadas funciones neurocognitivas entre pacientes con gliomas de alto y bajo grado.

En este estudio se demuestra la relación entre el nivel educativo y el rendimiento en diferentes procesos neurocognitivos, ampliamente documentada en la literatura científica. Así, los pacientes con más años de estudios obtienen mejores puntuaciones en: velocidad del procesamiento de la información, habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, nominación verbal, memoria visual inmediata y todos los procesos ejecutivos. Respecto al efecto de determinadas variables relativas a la enfermedad en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con sospecha de glioma, no se hallan diferencias para ninguna función de acuerdo al hemisferio afectado por la lesión, ni por la presencia de patologías previas. Y aunque el propio tumor (glioma) se asocia con un déficit para determinadas funciones neurocognitivas, el grado de malignidad de la misma sólo en los procesos de planificación y organización en esta muestra. De esta forma, los pacientes con gliomas de bajo grado presentan un mejor rendimiento en esta función.

Estudio II: Estudio de los cambios en calidad de vida, ansiedad, depresión y rendimiento neurocognitivo tres meses después de la cirugía en pacientes con gliomas.

1. Introducción

La necesidad de realizar estudios longitudinales que analicen la calidad de vida de los pacientes con gliomas a lo largo del tiempo quedo reflejada en la revisión teórica expuesta anteriormente. Así, la evaluación de este constructo en los diferentes momentos relevantes de la enfermedad, tales como el diagnóstico o la finalización de los tratamientos oncológicos, permite aportar información sobre la experiencia de bienestar de los pacientes y permite determinar el cambio real que se produce durante el proceso de enfermedad.

Para los síntomas de ansiedad y depresión, este momento de medida aportará información sobre su evolución tras el impacto emocional que el diagnóstico de un tumor cerebral. La evaluación de estas manifestaciones es obligatoria en este momento de medida, ya que a los tres meses de la cirugía se producen cambios en la situación clínica de los pacientes. Estos cambios como por ejemplo, la disminución del efecto del tumor y de la cirugía aplicada para su resección, la aplicación de tratamientos oncológicos adyuvantes o el uso de fármacos de soporte, pueden afectar a la prevalencia de los síntomas de ansiedad y depresión, así como a la relación que mantienen con diversos factores en pacientes con gliomas.

Por otra parte, la valoración neurocognitiva previa y tres meses después de la resección quirúrgica permite estimar el efecto de este procedimiento en el rendimiento del paciente, de forma más acertada que mediante la realización de estudios transversales. Una evaluación neurocognitiva exhaustiva facilita reconocer las variables que puedan aportar información sobre los déficits y su papel en la calidad de vida. La posible identificación de estos factores puede facilitar la creación de protocolos de valoración más breves para futuras investigaciones.

El Estudio II tiene como objetivo general valorar la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo en pacientes con gliomas, tanto antes como tres meses después de la cirugía. Además, se analiza de nuevo la presencia de

diferencias en estas variables de acuerdo a los diferentes factores clínicos y sociodemográficos que pueden influir en los mismos en este momento de medida, en aras a la literatura. Y en último lugar, se examinan las relaciones entre la calidad de vida y las variables psicológicas, tanto neurocognitivas como los síntomas de ansiedad y depresión, tres meses después de la confirmación del histopatológico del glioma.

2. Objetivos específicos e hipótesis

1. Descripción de las características sociodemográficas, médicas, de calidad de vida (global y cada una de las dimensiones), de los síntomas de ansiedad y depresión, así como de un extenso número de dominios neurocognitivos (atención, habilidades viso-espaciales, memoria verbal y visual, lenguaje y funciones ejecutivas) tres meses después de la cirugía.
2. Establecer el porcentaje de pacientes con glioma que presentan síntomas clínicos de ansiedad y depresión, así como déficits clínicos en cada dominio neurocognitivo valorado tres meses después de la exéresis quirúrgica de la lesión.
3. Comparación de la calidad de vida (global y de cada dimensión) de los pacientes con glioma tres meses después de la confirmación histopatológica de la lesión, respecto a la población de referencia.

3.1. Población oncológica general de referencia

Hipótesis₁: A los tres meses de la cirugía se observan diferencias en la calidad de vida emocional y funcional, así como en la general entre los pacientes con glioma respecto a la población oncológica general de referencia.

- Corolario: Los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía tienen puntuaciones menores en las dimensiones emocional y funcional, así como en la puntuación total (FACT-G), respecto a la población oncológica general de referencia.

Hipótesis₀: Tres meses después de la cirugía no existen diferencias entre las puntuaciones de calidad de vida de los pacientes con glioma y la población de oncológica general de referencia.

3.2. Población tumores cerebrales primarios de referencia

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las puntuaciones de las dimensiones física y emocional entre los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía respecto a la población de tumores cerebrales de referencia.

- Corolario₁: A los tres meses de la cirugía, los pacientes con glioma tienen una peor calidad de vida física respecto a la población de referencia de tumores cerebrales.
- Corolario₂: A los tres meses de la cirugía, los pacientes con glioma informan de una mejor calidad de vida en la dimensión emocional frente a la población de referencia de tumores cerebrales.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre las puntuaciones de calidad de vida física y emocional de los pacientes con glioma y la población de tumores cerebrales de referencia, a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₁: No se hallan diferencias en la calidad de vida global ni en las dimensiones familiar-social, funcional y específica entre los pacientes con glioma respecto a la población de tumores cerebrales de referencia, a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: A los tres meses de la cirugía, existen diferencias en la calidad de vida global y en las dimensiones familiar-social, funcional y específica entre los pacientes con glioma respecto a la población de tumores cerebrales de referencia.

4. Comparación de la calidad de vida (global y de cada dimensión) de los pacientes con glioma entre el momento previo a la exéresis quirúrgica y tres meses después de la misma.

Hipótesis₁: Se observan diferencias entre ambos momentos de medida para las dimensiones física, emocional y funcional.

- Corolario₁: La calidad de vida relativa a las dimensiones emocional y de la funcional es superior tres meses después de la cirugía, respecto al momento previo a la exéresis.
- Corolario₂: La calidad de vida en la dimensión física es inferior tres meses después de la cirugía, respecto al momento previo a la misma.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre las puntuaciones de las dimensiones física, emocional y funcional de los pacientes con glioma entre ambos momentos de medida.

Hipótesis₁: No existen diferencias ni en la calidad de vida global ni en las dimensiones familiar-social y específica de tumores cerebrales entre ambos momentos de medida (precirugía y tres meses después).

Hipótesis₀: Presencia de diferencias significativas entre las puntuaciones de la calidad de vida global y de las dimensiones familiar-social y específica de los a los tumores para ambos momentos de medida.

5. Comparación de los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes con glioma tres meses después de la confirmación histopatológica, respecto a la muestra oncológica general española.

Hipótesis₁: Se hallan diferencias en los síntomas de depresión entre pacientes con glioma y la población oncológica general después de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con glioma muestran más sintomatología depresiva respecto a la población oncológica general a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: No existen diferencias en la sintomatología de depresión entre los pacientes con glioma a los tres meses después de la cirugía y los individuos con otras enfermedades oncológicas.

Hipótesis₁: Tres meses después de la cirugía, no se observan diferencias para la sintomatología de ansiedad entre los pacientes con glioma y la población oncológica general.

Hipótesis₀: Existencia de diferencias en los síntomas de ansiedad entre pacientes con glioma tres meses después de la cirugía y la población oncológica en este momento de medida.

6. Comparación de los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes con glioma entre el momento previo a la cirugía y tres meses después de la misma.

Hipótesis₁: Se encuentran diferencias para la ansiedad entre el momento previo a la cirugía y tres meses después de la misma.

- Corolario: Los síntomas de ansiedad tres meses después de la cirugía son menores con respecto al momento previo anterior a la exéresis de la lesión.

Hipótesis₀: No existen diferencias en la subescala de ansiedad entre los dos momentos de medida.

Hipótesis₁: No existen diferencias para los síntomas de depresión entre los dos momentos de medida (antes de la cirugía y tres meses después de la misma).

Hipótesis₀: Presencia de diferencias en los síntomas depresivos entre los dos momentos de medida (antes de la cirugía y tres meses después de la exéresis).

7. Comparación del rendimiento en diferentes funciones neurocognitivas (atención, memoria verbal y visual, habilidades viso-espaciales, lenguaje y funciones ejecutivas) de los pacientes con glioma respecto a su grupo normativo o los valores de referencia aportados por los autores de las pruebas, tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₁: Se observan diferencias significativas en alguna prueba cognitiva de atención, memoria verbal y visual, nominación, habilidades viso-espaciales y funciones ejecutivas entre los pacientes de este estudio y sus grupos normativos

- Corolario₁: Los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía muestran menores puntuaciones en las pruebas de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante) respecto a los valores de referencia.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma a los tres meses de la cirugía presentan menores puntuaciones en el reconocimiento visual y distinción de detalles.
- Corolario₃: Los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía obtienen un menor rendimiento en el proceso de nominación verbal, respecto a los valores normativos.
- Corolario₄: Los pacientes con glioma a los tres meses de la cirugía presentan menores puntuaciones en los procesos de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento) respecto a los valores normativos.
- Corolario₅: Los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía obtienen menores puntuaciones en los procesos de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) respecto a los valores referenciales.

- Corolario₆: Los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía exhiben menores puntuaciones en procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), respecto a los valores de referencia.

Hipótesis₀: No existen diferencias para ninguno de los procesos señalados entre los pacientes tres meses después de la cirugía y sus valores referenciales.

8. Comparación del rendimiento en diferentes funciones neurocognitivas (atención, memoria verbal y visual, habilidades viso-espaciales, lenguaje y funciones ejecutivas) de los pacientes con gliomas entre el momento previo a la cirugía y tres meses después de la misma.

8.1. Gliomas bajo grado

Hipótesis₁: En pacientes con gliomas de bajo grado se observan diferencias en el rendimiento neurocognitivo, excepto en procesos atencionales, entre ambos momentos de medida (pre y tres meses después de la cirugía).

- Corolario₁: Los pacientes con glioma de bajo grado muestran puntuaciones más elevadas en los procesos de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento) tres meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la misma.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma de bajo grado exhiben mayores puntuaciones en procesos lingüísticos (nominación verbal y fluidez categorial) tres meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la misma.
- Corolario₃: Los pacientes con glioma de bajo grado presentan puntuaciones más elevadas en las pruebas de habilidades viso-espaciales y viso-constructivas (reconocimiento visual de objetos y organización visual) tres meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la misma.
- Corolario₄: Los pacientes con glioma de bajo grado exhiben mayores puntuaciones en procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) tres meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la misma.

- Corolario₅: Los pacientes con glioma de bajo grado presentan mayores puntuaciones en memoria inmediata visual tres meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la misma.

Hipótesis₀: No existen diferencias en los procesos neurocognitivos indicados entre los dos momentos de medida (previo y tres meses después de la cirugía), para pacientes con gliomas de bajo grado.

8.2. Gliomas de alto grado

Hipótesis₁: En pacientes con gliomas de alto grado se observan diferencias entre ambos momentos de medida (previo y tres meses después de la cirugía) para los procesos atencionales y ejecutivos.

- Corolario₁: Los pacientes con glioma de alto grado muestran puntuaciones menores en procesos de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante) tres meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la misma.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma de alto grado muestran puntuaciones menores en procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) tres meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la misma.

Hipótesis₀: No existen diferencias en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas indicadas entre los dos momentos de medida en pacientes con gliomas de alto grado.

Hipótesis₁: No se encuentran diferencias en el rendimiento de las pruebas neurocognitivas de habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, memoria verbal y visual, así como funciones lingüísticas, entre los dos momentos de medida (previo y tres meses después de la cirugía) para pacientes con gliomas de alto grado.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en el rendimiento de las pruebas neurocognitivas de habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, memoria verbal y visual, así como funciones lingüísticas, entre los dos momentos de medida (previo y tres meses después de la cirugía) para pacientes con gliomas de alto grado.

9. Determinar la existencia y la naturaleza de la relación entre las variables de calidad de vida, neurocognitivas, síntomas de ansiedad y depresión con diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos, en pacientes con glioma tres meses después de la cirugía.

9.1. Relación con la calidad de vida

9.1.a) Género de los pacientes:

Hipótesis₁: Se hallan de diferencias en la calidad de vida global según el género a los tres meses.

- Corolario: Las mujeres obtienen una menor puntuación en la calidad de vida global, frente a los hombres 3 meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia diferencias en la calidad de vida global por género tres meses después de la cirugía.

9.1.b) Grado de malignidad del glioma

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las dimensiones familiar-social, emocional y específica para tumores cerebrales, así como en la calidad de vida global de acuerdo al grado de malignidad del glioma, a los tres meses de la cirugía.

- Corolario₁: Tres meses después de la cirugía, los pacientes con glioma de bajo grado presentan una mejor calidad de vida en las dimensiones funcional, emocional y específica para tumores cerebrales frente a aquellos con glioma de alto grado.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma de bajo grado presentan una mayor calidad de vida global, con respecto a aquellos con glioma de alto grado tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: A los tres meses de la cirugía, no existen diferencias en la calidad de vida (global y dimensiones familiar-social, emocional y específica de tumores cerebrales) entre los pacientes con glioma de alto y bajo grado de malignidad.

9.1.c) Lateralidad

Hipótesis₁: Se encuentran diferencias en la calidad de vida global de los pacientes con gliomas de acuerdo al hemisferio afectado por el tumor, tres meses después de la cirugía.

- Corolario₁: A los tres meses de la cirugía, los pacientes con glioma en hemisferio derecho obtienen una menor calidad de vida global, respecto a aquellos con el tumor en el hemisferio izquierdo.
- Corolario₂: A los tres meses de la cirugía, los pacientes con glioma en hemisferio izquierdo muestran una menor puntuación en la dimensión específica de la calidad de vida, respecto a aquellos con el tumor en el hemisferio derecho.

Hipótesis₀: No existen diferencias en la calidad de vida global de acuerdo al hemisferio tres meses después de la cirugía.

9.1.d) Crisis epilépticas

Hipótesis₁: Se presentan diferencias en la calidad de vida de los pacientes con gliomas de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas tres meses después de la cirugía.

- Corolario: Los enfermos con crisis epilépticas a los tres meses de la cirugía tienen una menor calidad de vida global, respecto a aquellos sin crisis epilépticas.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre la calidad de vida global de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas tres meses después de la cirugía.

9.1.e) Tipo de cirugía

Hipótesis₁: Se observan diferencias a los tres meses de la cirugía en la calidad de vida (global y dimensión específica de tumores cerebrales) entre los pacientes sometidos a craneotomía convencional frente a aquellos que la exéresis quirúrgica se realizó junto con mapeo intraoperatorio.

- Corolario₁: Los pacientes sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección del glioma presentan puntuaciones superiores en la calidad de vida

global tres meses después de la cirugía, frente a aquellos que se sometieron a craneotomía convencional.

- Corolario₂: Los pacientes sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección del glioma muestran una mayor calidad de vida en la dimensión específica de tumores cerebrales tres meses después de la cirugía, con respecto a aquellos que se sometieron a craneotomía convencional.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias significativas en la calidad de vida (global y dimensión específica) de acuerdo al procedimiento quirúrgico aplicado tres meses después de la misma.

Hipótesis₁: No se encuentran diferencias en las dimensiones física, familiar-social, emocional y funcional de la calidad de vida, de acuerdo al procedimiento quirúrgico aplicado tres meses después del mismo.

Hipótesis₀: A los tres meses de la cirugía, se hallan diferencias en las dimensiones física, familiar-social, emocional y funcional de la calidad de vida, de acuerdo al procedimiento quirúrgico aplicado.

9.1.f) Tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: Se observan diferencias en la calidad de vida (global y en determinadas dimensiones) entre los pacientes que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes tres meses después de la cirugía frente a aquellos que no.

- Corolario₁: Los pacientes que reciben tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses muestran una peor calidad de vida en las dimensiones física, funcional y específica de tumores cerebrales, frente a los que no están en tratamiento en este momento.
- Corolario₂: Los pacientes que reciben tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses muestran una peor calidad de vida global frente a los que no están en tratamiento en este momento.

Hipótesis₀: No se obtienen diferencias significativas en la calidad de vida global ni en las dimensiones física, funcional y específica de tumores cerebrales entre los pacientes que

reciben tratamiento oncológico adyuvante tres meses después de la cirugía, frente a los que no lo reciben.

Hipótesis₁: No se presentan diferencias en la calidad de vida emocional y familiar-social entre los pacientes que reciben tratamiento oncológico adyuvante y los que no lo reciben tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Se observan diferencias en la dimensión emocional y familiar social en función de la aplicación o no de tratamiento oncológico adyuvante tres meses después de la cirugía.

9.1.g) Tipo de tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: No se observan diferencias en la calidad de vida (global y en cada dimensión) entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Se obtienen diferencias en la calidad de vida global o en alguna de las dimensiones entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses de la cirugía.

9.1.h) Corticoterapia

Hipótesis₁: Se descubren diferencias en la calidad de vida (global y dimensión física, emocional y específica de tumores cerebrales) entre los pacientes que recibían corticoterapia tres meses después de la cirugía, respecto a los que no.

- Corolario₁: Los pacientes que recibían el tratamiento de corticoides a los tres meses de la cirugía muestran una menor calidad de vida global frente a aquellos que no reciben estos fármacos.
- Corolario₂: Los pacientes en tratamiento de corticoterapia presentan peor calidad de vida en las dimensiones física, emocional y específica de tumores cerebrales, con respecto a los enfermos que no reciben este tratamiento a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en la calidad de vida (total y dimensión física, emocional y específica de tumores cerebrales) de acuerdo al tratamiento de corticoterapia, a los tres meses de la cirugía.

9.1.i) Progresión de la enfermedad (resultados de la RMN)

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en la calidad de vida (global y cada dimensión) en función de la variable progresión de la enfermedad tres meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Los pacientes que manifiesten progresión de la enfermedad tres meses de la cirugía obtienen peor calidad de vida global
- Corolario₂: Los pacientes con progresión de la enfermedad tres meses después de la cirugía muestran una menor calidad de vida en cada una de las dimensiones.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias significativas en la calidad de vida de acuerdo a la variable progresión de la enfermedad tres meses después de la cirugía.

9.1.j) Sintomatología depresiva

Hipótesis₁: Se observa una relación inversa entre la calidad de vida global y de determinadas dimensiones ésta con los síntomas de depresión.

- Corolario₁: Una mayor puntuación en la calidad de vida global se asocia con puntuaciones más bajas en los síntomas de depresión a los tres meses de la cirugía.
- Corolario₂: Puntuaciones más elevadas en las dimensiones emocional, física y funcional de la calidad de vida se asocian con menores puntuaciones en los síntomas de depresión a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de relación entre la calidad de vida y los síntomas depresivos tres meses después de la cirugía.

9.1.j) Sintomatología de ansiedad

Hipótesis₁: Se halla una relación inversa entre la calidad de vida (global) y de determinadas dimensiones ésta con los síntomas de ansiedad.

- Corolario₁: Una mayor puntuación en la calidad de vida global se asocia con puntuaciones más bajas en la sintomatología de ansiedad tres meses después de la cirugía.
- Corolario₂: Puntuaciones más elevadas en las dimensiones emocional y específica de los tumores cerebrales de la calidad de vida se relacionan con menores puntuaciones en los síntomas de ansiedad tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de relación entre la calidad de vida y los síntomas de ansiedad tres meses después de la cirugía.

9.1.k) Rendimiento neurocognitivo

Hipótesis₁: Se observa una relación directa entre la calidad de vida (global y en algunas dimensiones) y el rendimiento en los dominios neurocognitivos tres meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Una mayor calidad de vida global se asocia con un mejor rendimiento en atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), así como con funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) a los tres meses a los tres meses de la cirugía.
- Corolario₂: Mejor calidad de vida en alguna de las dimensiones (funcional, emocional y/o específica de tumores cerebrales) se asocian con un mejor rendimiento en atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de

objetivos y organización visual), así como con funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: No existe relación entre la calidad de vida (global y/o de sus dimensiones) y el rendimiento en pruebas neurocognitivas tres meses después de la cirugía.

9.2. Relación con los síntomas de ansiedad y depresión

9.2.a) Género de los pacientes

Hipótesis₁: Se hallan de diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión según el género tres meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Las mujeres presentan más síntomas de ansiedad, con respecto a los hombres en este momento de medida.
- Corolario₂: Las mujeres muestran más síntomas de depresión frente a los hombres a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: No existen diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo al género a los tres meses de la cirugía.

9.2.b) Historia psicopatológica previa:

Hipótesis₁: Se muestran diferencias en los síntomas de ansiedad y de depresión en función a la presencia de antecedentes psicopatológicos previos a los tres meses de la cirugía.

- Corolario₁: Los pacientes con historia psicopatológica previa presentan más síntomas de ansiedad a los tres meses de la cirugía, respecto a aquellos que no la tienen.
- Corolario₂: Los pacientes con historia psicopatológica previa alcanzan más síntomas de depresión a los tres meses de la cirugía, respecto a aquellos que no la tienen.

Hipótesis₀: No se hallan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo a la presencia de antecedentes psicopatológicos previos, a los tres meses de la cirugía.

9.2.c) Grado de malignidad del glioma

Hipótesis₁: No se presentan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre pacientes con gliomas de bajo y alto grado de malignidad a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Se observan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión en función del grado de malignidad del glioma, tres meses después de la cirugía.

9.2.d) Lateralidad

Hipótesis₁: Se presentan diferencias en los síntomas de depresión en función del hemisferio afectado por el tumor a los tres meses de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con el glioma en hemisferio derecho exhiben más síntomas de ansiedad, respecto a los que se ubican en hemisferio izquierdo tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en los síntomas de ansiedad de acuerdo al hemisferio afectado a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de depresión de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma, tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en los síntomas de depresión de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma a los tres meses de la cirugía.

9.2.e) Tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre los pacientes que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes tres meses después de la cirugía frente a aquellos que no les reciben.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre los enfermos que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes y los que no tres meses después de la cirugía.

9.2.f) Tipo de tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Se obtienen diferencias significativas en los síntomas de ansiedad y depresión entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses de la cirugía.

9.2.g) Corticoterapia

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo al uso de corticoides a los tres meses de la cirugía.

- Corolario₁: Los pacientes que están en tratamiento de corticoides muestran más síntomas de ansiedad, respecto a aquellos que no la tienen tres meses después de la cirugía.
- Corolario₂: Los pacientes que están en tratamiento de corticoides muestran más síntomas de depresión, respecto a aquellos que no la tienen tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en los síntomas de ansiedad y/o depresión de acuerdo al tratamiento de corticoides a los tres meses de la cirugía.

9.2.h) Progresión de la enfermedad (resultados de la RMN)

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en los síntomas de depresión y ansiedad en función de la presencia de progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, tres meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Los pacientes que manifiesten progresión de la enfermedad presentan un mayor número de síntomas de ansiedad a los tres meses de la cirugía, respecto a los que no presentan progresión de la enfermedad.
- Corolario₂: Los pacientes con progresión de la enfermedad muestran más síntomas de depresión a los tres meses de la cirugía, respecto a los que no presentan progresión de la enfermedad.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en los síntomas de ansiedad y/o depresión de acuerdo a la variable progresión de la enfermedad, tres meses después de la cirugía.

9.2.i) Rendimiento neurocognitivo

Hipótesis₁: Se observa una relación inversa entre los síntomas de ansiedad y depresión con el rendimiento en los dominios neurocognitivos a los tres meses de la cirugía.

- Corolario₁: Un menor número de síntomas de depresión se asocian con un mejor rendimiento en dominios de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual), de funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), y de funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) a los tres meses de la cirugía.
- Corolario₂: Un menor número de síntomas de ansiedad se relaciona con un mejor rendimiento en dominios de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual), de funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), y de funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), tres meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: No existe relación entre los síntomas de ansiedad y depresión con el rendimiento neurocognitivo a los tres meses de la cirugía.

9.3. Relación con el rendimiento neurocognitivo:

9.3.a) Grado de malignidad

Hipótesis₁: Se alcanzan diferencias en el rendimiento neurocognitivo de la atención, lenguaje, habilidades viso-espaciales, viso-constructivas, memoria verbal y funciones ejecutivas de acuerdo al grado de malignidad del glioma a los tres meses de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con glioma de alto grado obtienen un menor rendimiento en atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), lenguaje (evocación categorial y nominación verbal), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) y funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), con respecto a los pacientes con glioma de bajo grado.

Hipótesis₀: No existen diferencias en los dominios de la atención, lenguaje, memoria verbal y visual, así como funciones ejecutivas, de acuerdo al grado de malignidad del glioma tres meses después de la cirugía.

9.3.b) Lateralidad

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en el rendimiento de las pruebas neurocognitivas de acuerdo al hemisferio afectado por el tumor a los tres meses de la cirugía.

- Corolario₁: A los tres meses de la cirugía los pacientes con afectación del hemisferio izquierdo muestran un peor rendimiento en memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal) y fluidez y generación de alternativas, respecto a los pacientes con glioma en el hemisferio derecho.
- Corolario₂: A los tres meses de la cirugía los enfermos con afectación en el hemisferio derecho presentan peor rendimiento en memoria visual (habilidades

viso-constructivas y memoria inmediata visual) y habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), respecto a los pacientes con el glioma en el hemisferio izquierdo.

Hipótesis₀: No existen diferencias en el funcionamiento neurocognitivo de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma a los tres meses de la cirugía.

9.3.c) Corticoterapia

Hipótesis₁: No existen diferencias en el rendimiento de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante) y memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), entre los pacientes que están en tratamiento de corticoides con respecto a los que no reciben estos fármacos a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en el rendimiento neurocognitivo a los tres meses de la cirugía de acuerdo al uso de corticoterapia.

9.3.d) Tipo de cirugía

Hipótesis₁: Se encuentran diferencias en el rendimiento de pruebas verbales de acuerdo al tipo de cirugía aplicada tres meses después de la misma.

- Corolario: Los pacientes con gliomas sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección del glioma obtienen un mejor funcionamiento en dominios verbales (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal) y fluidez de alternativas, respecto aquellos que se sometieron a craneotomía convencional.

Hipótesis₀: No se observan diferencias en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo al tipo de cirugía a los tres meses de la misma.

9.3.e) Tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: Se observan diferencias en los dominios neurocognitivos de atención y memoria tres meses después de la cirugía entre los pacientes que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes frente a aquellos que no reciben estos tratamientos.

- Corolario: Los pacientes con tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses de la cirugía obtienen un peor funcionamiento en dominios atencionales (amplitud atencional, velocidad del procesamiento información y atención alternante) y en procesos de memoria verbal, respecto aquellos que no reciben estos tratamientos en este momento de medida.

Hipótesis₀: No se observan diferencias en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo a la aplicación de tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses de la cirugía.

9.3.f) Tipo de tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: Se obtienen diferencias en el rendimiento neurocognitivo de procesos atencionales de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico adyuvante recibido a los tres meses de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con tratamiento oncológico régimen Stupp presentan un peor funcionamiento en dominios atencionales (amplitud atencional, velocidad del procesamiento información y atención alternante) respecto aquellos que reciben otras modalidades de tratamiento oncológico a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: No se observan diferencias en el rendimiento neurocognitivo de procesos atencionales entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses de la cirugía.

9.3.g) Progresión de la enfermedad (resultados de la RMN)

Hipótesis₁: Se hallan diferencias en el rendimiento de procesos de memoria, atención y funciones ejecutivas, de acuerdo a la presencia de progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, tres meses después de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes que presentan recidiva o progresión de la enfermedad, informada mediante la RM, tienen un menor rendimiento en memoria (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves, reconocimiento verbal y memoria visual inmediata), atención (velocidad del procesamiento de la información y atención selectiva) y funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), respecto a aquellos con estabilización de la enfermedad a los tres meses de la cirugía.

Hipótesis₀: No se hallan diferencias en el funcionamiento neurocognitivo de acuerdo a la progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, tres meses después de la cirugía.

3. Metodología del Estudio II

3.1. Participantes

Los participantes del segundo estudio eran pacientes con glioma del Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos que habían sido sometidos a cirugía tres meses antes con el objetivo de extirpar el tumor y de confirmar el diagnóstico anatomopatológico. Todos los pacientes habían completado la primera valoración correspondiente a la Fase II de la presente investigación. De los 41 individuos que formaron la muestra inicial, cinco de ellos fueron sometidos únicamente a biopsia estereotáctica, 4 fallecieron en los días/semanas siguientes a la cirugía (complicaciones sistémicas), dos presentaron deterioro neurológico días o semanas antes del momento de la segunda valoración que impedía cumplimentar la batería neurocognitiva y un paciente se trasladó fuera de Madrid para recibir el tratamiento adyuvante en otra ciudad. De tal forma que la muestra definitiva estuvo formada por un total de 29 pacientes con los mismos criterios de inclusión y exclusión previamente definidos en la Tabla 42 (página 272).

El perfil sociodemográfico de los participantes de este estudio longitudinal con dos momentos de medida, aparece resumido en la Tabla II.1 y fue el siguiente:

- El 58,6% de la muestra eran varones, con una edad media de 54,38 (D.E.: 12,96) y un rango comprendido entre los 27 y 72 años. La distribución de esta variable fue la siguiente: 44,8% tenía una edad comprendida entre el 27 y 54 años de edad. Además, el 75,9% estaba casado y el 96,6% tenía una dominancia manual diestra.

Tabla II.1. Características sociodemográficas de la muestra

N= 29 pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Edad	54,38 (D.E.: 12,96) 27-72 años*	
Género		
Hombre	17	58,6%
Mujer	12	41,4%
Estado civil		
Soltero	4	13,8%
Casado-pareja hecho	22	75,9%
Divorciado	2	6,9%
Viudo	1	3,4%
Nacionalidad		
España	27	931%
Colombia	1	34%
Portugal	1	3,4%
Profesión		
Ama casa	99	31%
Cuenta ajena	13	44,8%
Cuenta propia	1	3,4%
Jubilación	6	20,7%
Dominancia		
Derecha	28	96,6%
Izquierda	1	3,4%
Nivel educativo		
No estudios o primarios no finalizados	6	20,7%
Estudios primarios	12	41,4%
Estudios secundarios	6	20,7%
Estudios superiores	5	17,2%
Años estudios		
0-6 años	6	20,7%
7-12 años	18	62,1%
> 12 años	5	17,2%

*Datos expresados en media (D.E.) y rango

- Nivel educativo: el 62,1% de los participantes tenían una educación comprendida entre los siete y doce años y el 41,4% había completado los estudios primarios (EGB). A nivel laboral, el 100% de la muestra estaba en situación de incapacidad laboral transitoria en el

momento de la segunda valoración y el 44,8% trabajaba por cuenta ajena de forma previa al diagnóstico del glioma.

3.2. Diseño del estudio y variables implicadas

Este segundo estudio tiene un diseño cuasi-experimental, longitudinal con dos momentos de medida, factorial intrasujeto, de naturaleza descriptiva y correlacional. Este permite evaluar las diferentes variables dependientes (calidad de vida, síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo) de los pacientes con gliomas de forma previa a la cirugía y tres meses después de la misma. Además, facilita analizar la relación entre estas variables y otros factores tres meses después de la cirugía y una vez confirmado el diagnóstico anatomopatológico, recogidos ya en la Tabla I.1 del estudio precedente (pág. 293). De igual manera, los instrumentos de medida aplicados en este estudio están recogidos en la misma tabla (Tabla I.1) y descritos ampliamente en el apartado de Instrumentos de evaluación de las variables.

En este estudio, la variable independiente momento de medida tiene dos niveles definidos operativamente como:

- Medida pre-tratamiento: previa a la cirugía para el diagnóstico anatomopatológico y resección del glioma. Esta primera valoración permite recoger información sobre el efecto del tumor en las variables a estudiar, sin la interferencia de otros factores tales como la cirugía o los tratamientos oncológicos adyuvantes. La valoración de la calidad de vida en este momento posibilita conocer su evolución desde las primeras fases de la enfermedad e igualar las condiciones de incertidumbre respecto a la cirugía ya que todos los pacientes iban a ser sometidos a este procedimiento. De igual forma ocurre con la ansiedad y depresión así como con el funcionamiento neurocognitivo.
- Medida posterior a la cirugía: tres meses después de la realización del procedimiento quirúrgico con los fines anteriormente descritos. A nivel neurocognitivo, este momento de medida permite valorar el rendimiento después de la cirugía, una vez resuelto el

edema vasogénico asociado a la misma (Tucha, Preier & Langem, 2000; Duffau et al., 2003; Teixidor et al., 2007; Duffau, 2009). Además, tres meses se considera el tiempo mínimo que tiene que transcurrir para reducir el efecto del aprendizaje y de la práctica de las pruebas neurocognitivas. Por otra parte, esta segunda evaluación permite medir la evolución de la calidad de vida y de las reacciones emocionales en los primeros meses del proceso oncológico, durante la aplicación de los tratamientos oncológicos adyuvantes.

3.3. Procedimiento

El Estudio II corresponde a la fase III incluida en el **Figura II.1**. Las evaluaciones y recogida de datos se realizaron desde junio de 2008 hasta septiembre de 2011.

A los tres meses de la cirugía, se establecía contacto telefónico con los pacientes que habían sido sometidos a extirpación del tumor (parcial, subtotal o total) y se acordaba una cita en los siguientes siete días para realizar la segunda evaluación. Las personas que formaron parte de la muestra de este momento de medida continuaban cumpliendo los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Las valoraciones se realizaban por la misma persona que antes de la cirugía, en la misma ubicación con iguales condiciones y se mantenía el turno de mañana. En este segundo momento, la evaluación constó de las mismas pruebas, con la salvedad de que no se aplicó la entrevista estructurada inicial ni el cuestionario MINI, diferenciándose también dos fases:

- Fase IIIa: cuestionario FACT-Br de calidad de vida, HADS, TAVEC (recuerdo inmediato y a corto plazo), orientación de WMS-III, dígitos directo-inverso de WMS-III, Test de la campana, Trail Making Test, TAVEC (recuerdo largo plazo y reconocimiento), Test de organización visual de Hopper, Figuras incompletas WAIS.
- Fase IIIb: Copia de la Figura compleja de Rey (tarea de go-no go), Memoria inmediata de la Figura Compleja de Rey, Test de Denominación de Boston, tareas de fluidez fonológica y

semántica, control mental de WMS-III, memoria de trabajo de WMS-III y subtest del Mapa de Zoo de BADS.

Posteriormente se corrigieron las pruebas, se obtuvieron las puntuaciones y se recopilaron los datos de las historia clínicas, para proceder a los análisis estadísticos que permitieran contrastar las hipótesis de trabajo. Una vez obtenidos los resultados se elaboró la discusión acerca de los mismos.

Respecto al proceso médico-quirúrgico (Figura II.2) de los pacientes que ya habían sido sometidos a resección quirúrgica del glioma tres meses después, todos ellos habían sido informados de los resultados anatomopatológicos. En este momento de medida, el Comité de expertos en Neurooncología del Hospital Clínico San Carlos había valorado cada caso clínico y los participantes habían pasado a la etapa de recibir tratamiento oncológico o no, de acuerdo a los resultados y las decisiones aprobadas en dicho Comité. A los tres meses de la cirugía, 24 pacientes (82,7%) había comenzado el tratamiento oncológico adyuvante, que consistió en:

- 20 pacientes recibieron tratamiento de régimen Stupp (Radioterapia y Temozolamida concomitante y de mantenimiento).
- 2 participantes fueron sometidos a radioterapia adyuvante. Previamente estos dos pacientes habían recibido quimioterapia intraoperatoria (Gliadel).
- 2 de ellos se les administró una única modalidad de tratamiento oncológico: Temozolamida en modalidad de mantenimiento.

Del resto de pacientes (N=5), dos de ellos tenían un glioma de alto grado pero no habían comenzado el tratamiento oncológico adyuvante tres meses después de la cirugía, debido a la presencia de complicaciones sistémicas posteriores a la exéresis de la lesión, que en este momento de medida estaban resueltas. Los otros tres eran pacientes con glioma de bajo grado, en cuyos casos el Comité determinó no aplicar tratamiento oncológico adyuvante después de la confirmación del diagnóstico histopatológico del tumor.

Figura II.1. Procedimiento de la investigación de la calidad de vida en pacientes con glioma

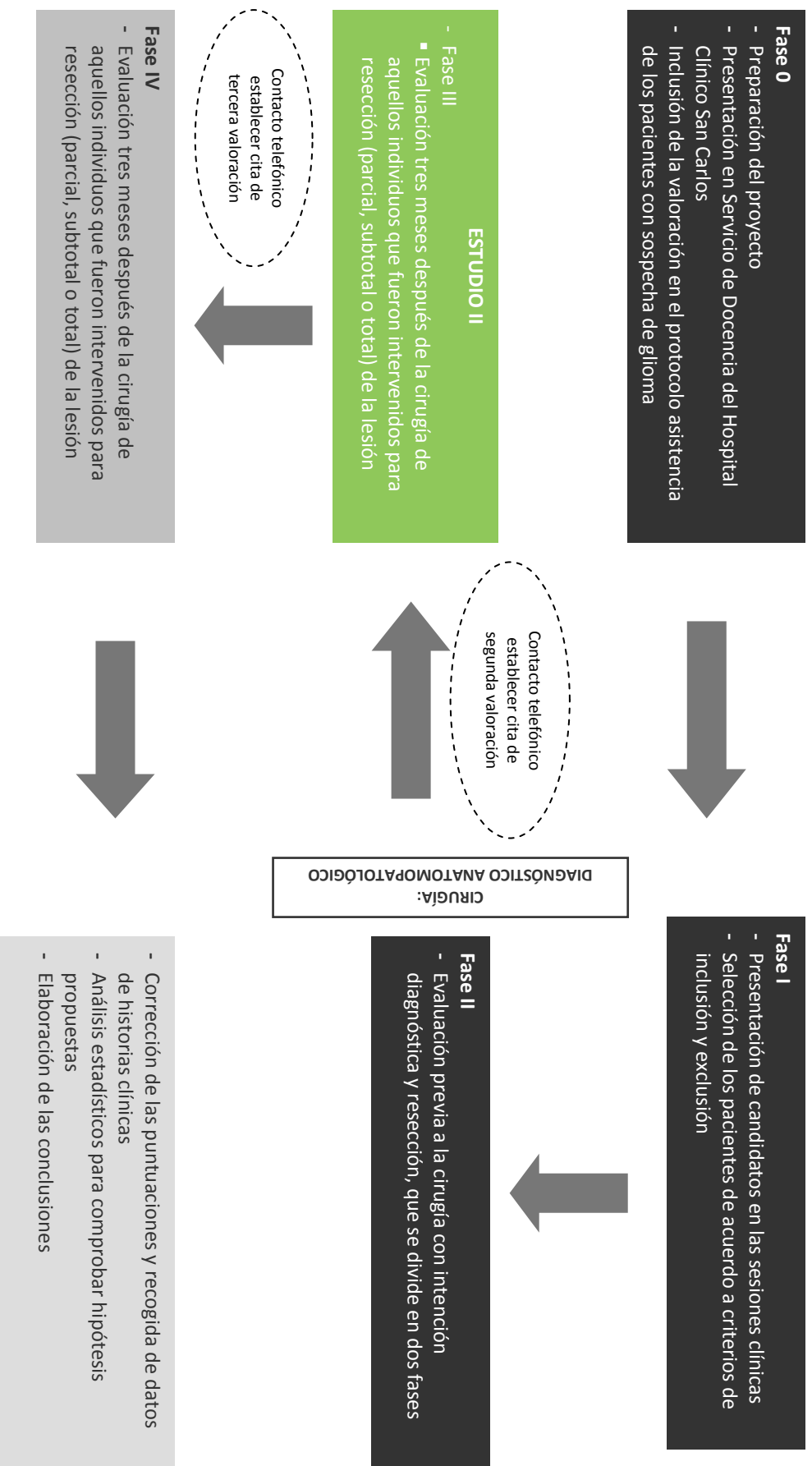
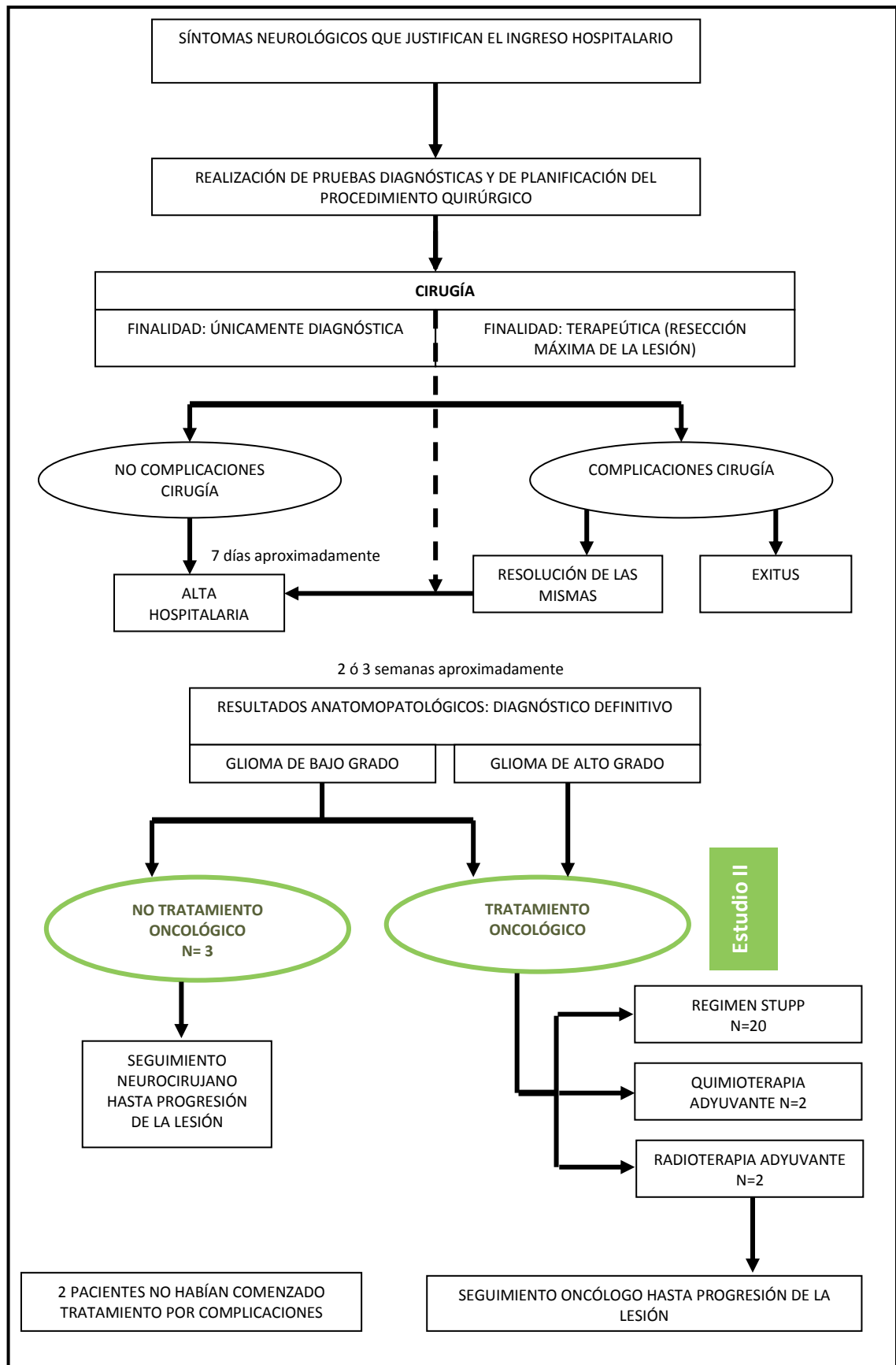


Figura II.2. Proceso de intervención médico-quirúrgica



3.4. Análisis estadísticos

Los análisis de datos del estudio se realizaron con el programa estadístico SPSS, versión 15.0, utilizando las siguientes pruebas:

- Análisis descriptivos para dar respuesta al primer objetivo y quinto objetivo. Se presentan los datos descriptivos de los factores sociodemográficos, médicos de la población, así como de la calidad de vida (dimensiones y global), síntomas de ansiedad y depresión y variables neurocognitivas. Se aportan datos relativos a la media y mediana, desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas.
- Prueba t de Student para una muestra. Este estadístico se utilizó para comparar las puntuaciones de la calidad de vida, síntomas de ansiedad, depresión y de las variables neurocognitivas obtenidas por los pacientes con glioma, con respecto a las muestras de referencia. Con ello se persigue dar respuesta al tercer, quinto y séptimo objetivo de este estudio.
- Prueba t de Student para muestras relacionadas. Este estadístico permite comparar las medidas previas a la cirugía con respecto a tres meses después de la misma, para las variables de calidad de vida, síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo. La información obtenida a partir de estos análisis permiten dar respuesta al cuarto, sexto y octavo objetivo.
- Tamaño del efecto: estadístico d de Cohen para medidas repetidas para cuantificar la diferencia entre dos medias, independiente del valor de t. Aunque el valor de la t de Student al comparar dos medias no sea estadísticamente significativo, se debe calcular el tamaño del efecto, sobre todo si se trata de muestras pequeñas, debido a la dificultad para hallar diferencias significativas. Cuando se comparan las medias del pre-test y pos-test (muestras relacionadas), la fórmula habitual del tamaño del efecto resultad de dividir la diferencia por la desviación típica del post-test.

- ANCOVA (modelo de regresión lineal) para analizar las diferencias entre grupos, controlando el efecto de una variable. En este estudio se aplicó para analizar las diferencias en la calidad de vida y los síntomas de ansiedad y depresión, de acuerdo a diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos, de tal forma que se controle el efecto de cada variable dependiente en el momento de medida previo (pre-cirugía). Para el rendimiento neurocognitivo, además de incluir la medida previa de cada dominio se incluyen como variables a controlar la edad y el nivel educativo (objetivos 9.1.a-9.1.i; 9.2.a-9.2.h; 9.3.a-9.3.g). Los factores sociodemográficos y médico-clínicos son:
 - Género.
 - Crisis epilépticas.
 - Lateralidad.
 - Tipo de cirugía
 - Corticoterapia
 - Grado de malignidad del glioma.
 - Historia psicopatológica para los síntomas de ansiedad y depresión.
 - Progresión de la enfermedad (resultados de la RMN)
 - Tratamiento oncológico adyuvante
 - Tipo de tratamiento oncológico adyuvante
- Correlaciones de Pearson ante criterios psicométricos de normalidad y de Spearman para las que no los cumplan, para determinar la relación existente entre diferentes variables. En el Estudio II se aplicaron para analizar la relación entre la calidad de vida (dimensiones y global) con los síntomas de ansiedad y de depresión, así como con el rendimiento neurocognitivo (objetivos 9.1.j-9.1.l). Asimismo, se utilizó este análisis para estudiar la relación entre el rendimiento neurocognitivo con los síntomas de ansiedad y depresión (objetivo 9.2.i).

Para la interpretación de los resultados, se considerará que los datos estadísticamente significativos serán señalados por un asterisco cuando el nivel de significación sea $p < 0,05$ (*), dos en el caso de $p < 0,01$ (**) y tres cuando $p < 0,001$ (***).

4. Resultados

4.1. Datos descriptivos de la muestra

Las características sociodemográficas de la muestra del segundo estudio se han descrito en el apartado de metodología (pág. 368), resumidas en el Tabla II.1. El dato más relevante es la similitud del perfil sociodemográfico de la muestra del primer y segundo estudio, a pesar de las bajas que se produjeron.

Respecto a los datos médicos (Tabla II.2), a pesar del porcentaje de mortandad experimental entre el Estudio I y el II, los gliomas de alto grado continuaban siendo los más frecuentes (75,8%) y el tipo de tumor más frecuente de todos ellos era el glioblastoma multiforme (58,6%). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía con intención de obtener el diagnóstico anatomopatológico y realizar una resección de la lesión, y de ellos el 62,1% fue mediante craneotomía convencional. El neurocirujano refirió que se había realizado una exéresis completa en el 44,8% y subtotal en el 37,9%. En relación a las complicaciones asociadas a este procedimiento, el 44,8% presentó síntomas o alteraciones neurológicas posteriores al procedimiento quirúrgico, seguidas de aquellas regionales en el 37,9% de los casos. A los tres meses de la cirugía, 24 pacientes (82,7%) había comenzado el tratamiento oncológico adyuvante que consistió en:

- 20 pacientes recibieron tratamiento de régimen Stupp (Radioterapia y Temozolamida concomitante y de mantenimiento).
- 2 participantes fueron sometidos a radioterapia adyuvante. Previamente estos dos pacientes habían recibido quimioterapia intraoperatoria (Gliadel).
- 2 de ellos se les administró una única modalidad de tratamiento oncológico (2 fueron tratados con temozolamida).

Del resto de pacientes (N=5), dos de ellos tenían un glioma de alto grado pero no habían comenzado el tratamiento adyuvante tres meses después de la cirugía, debido a la presencia de

complicaciones sistémicas posteriores a la exéresis de la lesión, que en este momento de medida estaban resueltas. Los otros tres eran pacientes con glioma de bajo grado, en cuyos casos el Comité determinó no aplicar tratamiento oncológico adyuvante después de la confirmación del diagnóstico histopatológico del tumor.

Tabla II.2. Características médicas de la muestra

Características médicas		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de glioma			
Astrocitoma grado II		4	13,8%
Oligodendroglioma grado II		3	10,3%
Oligodendroglioma grado III		2	6,9%
Astrocitoma anaplásico		3	10,3%
Glioblastoma multiforme		17	58,6%
Glioma de alto grado		7	24%
Glioma de bajo grado		22	76%
Ubicación del glioma			
Hemisferio izquierdo		7	24,1%
Hemisferio derecho		21	72,4%
Afectación bilateral		1	3,4%
Un solo lóbulo			
Frontal		16	55,2%
Parietal		2	6,9%
Temporal		7	24,1%
Occipital		1	3,4%
Dos lóbulos		1	3,4%
Tres lóbulos		1	3,4%
Procedimiento quirúrgico			
Craneotomía convencional para resección tumoral		18	62,1%
Craneotomía con mapeo intraoperatorio para resección tumoral		11	37,9%
Resección quirúrgica			
Macroscópicamente completa		13	44,8%
Subtotal		11	37,9%
Parcial		5	17,2%
Complicaciones posteriores cirugía			
Complicaciones neurológicas		13	44,8%
Complicaciones regionales		11	37,9%
Complicaciones sistémicas		4	17,2%
Tratamiento oncológico adyuvante			
Regimen Stupp (Radioterapia y TMZ concomitante y mantenimiento)		20	69%
Radioterapia y quimioterapia intraoperatoria (Gliadel)		2	6,9%
Sólo quimioterapia (TMZ)		2	6,9%
Tratamiento soporte			
Corticoterapia		12	41,4%
Antiepilépticos	Un fármaco	27	93,1%
	Más de un fármaco	2	6,9%

Tres meses después de la cirugía, todos los pacientes estaban en tratamiento con fármacos antiepilépticos, recibiendo el 93,1% un único fármaco para el control de las crisis epilépticas y el 41,4% de la muestra estaba en tratamiento de corticoides en el momento de la segunda evaluación (Tabla II.2).

A continuación se expone la información relativa a la situación del tratamiento oncológico de los pacientes que recibieron radioterapia (con quimioterapia concomitante o con quimioterapia intra-operatoria) valorados tres meses después de la cirugía (Tabla II.3). Además se incluyen los datos de aquellos individuos con gliomas de bajo grado que no fueron sometidos a tratamiento oncológico adyuvante (N= 3) o aquellos que únicamente recibían quimioterapia (N=2).

Tabla II.3. Situación del tratamiento de radioterapia tres meses después cirugía

	No comienzo tratamiento adyuvante	No necesidad tratamiento oncológico adyuvante	Tratamiento oncológico adyuvante		
			Regimen Stupp	TMZ mantenimiento	QT intraoperatoria y RT
Gliomas bajo grado	0	3	2	2	0
Gliomas alto grado	2	0	18	0	2

Respecto a la comorbilidad con otras patologías, se mantuvo el porcentaje de pacientes con antecedentes médicos e historia psicopatológica de la muestra de este segundo estudio frente al primero, motivo por el cual no se vuelve a presentar en este apartado.

4.2. Calidad de vida

4.2.1 Datos descriptivos de la calidad de vida

Bajo estas líneas se presentan los problemas específicos que los pacientes con gliomas tres meses después de la cirugía y como puede evidenciarse se mantuvo el porcentaje de participantes que valoraba tener problemas en atención y memoria (Tabla II.4). Los datos muestran que las áreas menos afectadas continuaban siendo la capacidad en la toma de

decisiones (6,9%) y la independencia en actividades básicas de la vida diaria (10,3%). Del mismo modo, tres meses después de la cirugía se mantenían los porcentajes de problemas en la organización (44,7%) y expresión (41,5%) de pensamientos, así como los valores (superiores al 60%) del malestar por la reducción en su vida familiar y frustración asociada al menor rendimiento funcional. En este momento de la enfermedad aparecían tres nuevas dificultades que los pacientes valoraban relevantes: problemas con la vista (72,4%); dificultad en la escritura (41,4%) e imposibilidad de conducir (100%).

Tabla II.4. Dimensión específica de la calidad de vida en gliomas tres meses después de la cirugía

Distribución de las puntuaciones en la escala específica FACT-Br		Frecuencia	Porcentaje
Soy capaz de concentrarme	Nada	0	0%
	Poco	6	20,7%
He tenido convulsiones	Poco	6	20,7%
	Algo	0	0%
Puedo recordar cosas nuevas	Nada	1	3,4%
	Poco	3	10,3%
Me frustro cuando no puedo hacer lo que hacía antes	Algo	9	31%
	Mucho/muchísimo	10	34,4%
Tengo miedo de que me vaya a dar una convulsión	Algo	2	6,9%
	Mucho	4	13,7%
Tengo problemas con la vista	Algo	5	13,8%
	Mucho/muchísimo	17	58,6%
Me siento independiente	Nada	3	10,3%
	Poco	4	13,8%
Tengo dificultad al oír	Poco	4	13,8%
	Mucho	0	0%
Soy capaz de encontrar la(s) palabra(s) correcta(s) para decir lo que quiero decir	Nada	1	3,4%
	Poco	5	17,2%
Tengo dificultad para expresar mis pensamientos	Algo	5	17,2%
	Mucho/muchísimo	6	20,7%
He tenido un cambio en mi personalidad, que me molesta	Algo	4	13,8%
	Mucho	3	10,3%
Soy capaz de tomar decisiones y asumir responsabilidades	Poco	2	6,9%
	Algo	10	34,4%
Me molesta la reducción de mi participación activa en mi familia	Algo	13	44,8%
	Mucho	6	20,7%
Soy capaz de organizar mis pensamientos	Nada/Poco	4	13,7%
	Algo	9	31%
Necesito ayuda para mi cuidado personal (bañarme, vestirme, comer, etc.)	Algo	3	10,3%
	Mucho	0	0%
Soy capaz de poner mis ideas en práctica	Nada/Poco	5	17,2%
	Algo	12	41,4%
Soy capaz de leer como antes	Nada	2	6,9%
	Poco	8	27,6%
Soy capaz de escribir como antes	Nada	4	13,8%
	Poco	8	27,6%

4.2.2. Datos comparativos con población oncológica general y con la específica de tumores cerebrales

La Tabla II.5 recoge los datos comparativos de la calidad de vida en pacientes con gliomas tres meses después de la cirugía frente a los valores referenciales para población oncológica general (Cella et al., 1993) y población con tumores cerebrales primarios (Weitzner et al., 1995) (Ver Tabla II.5).

Tabla II.5. Calidad de vida tres meses después de la cirugía. Comparación con valores referenciales

	Muestra estudio	Valor referencia. Población oncológica general		Valor referencia Tumores cerebrales	
	Media (DE)	Media (DE)	t (significación)	Media (DE)	t (significación)
Dimensión física	19,83 (3,76)	20,5 (5,5)	-0,96 (0,344)	22,3 (5,19)	-3,54 (0,001**)
Dimensión familiar y social	17,58 (3,61)	21,9 (4,8)	-6,45 (0,000***)	21,7 (5,5)	-6,15 (0,000***)
Dimensión emocional	16,24 (4,00)	14,8 (3,9)	1,94 (0,063)	16,00 (4,4)	0,32 (0,748)
Dimensión funcional	12,93 (4,13)	18,0 (6,1)	-6,61 (0,000***)	19,9 (6,4)	-9,08 (0,000***)
Calidad de vida general	66,58 (10,42)	75,2 (15,9)	-4,45 (0,000***)	NA	NA
Escala específica	48,03 (8,42)	NA	NA	49,0 (13,6)	-0,62 (0,542)
Calidad de vida global	112,10 (17,16)	NA	NA	129,00 (26,0)	-5,30 (0,000***)

Tres meses después de la cirugía, se mantuvieron las diferencias para la dimensión familiar- social y la funcional respecto al valor referencial de la población oncológica general ($t=-6,45$, $p=0,000$; $t=-6,61$; $p=0,000$ respectivamente), así como para la calidad de vida general ($t=-4,45$, $p=0,000$) sin incluir la escala específica de la localización tumoral; mientras que en la dimensión física y emocional presentaban puntuaciones similares. Respecto a los valores normativos de los pacientes con tumores cerebrales primarios, los participantes del Estudio II exhibieron una menor puntuación en las dimensiones física ($t=-3,54$; $p=0,001$), familiar-social ($t=-$

6,15; $p=0,000$) y funcional ($t=-9,08$; $p=0,000$), así como en la calidad de vida global ($t=-5,30$; $p=0,000$).

4.2.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía y tres meses después)

Los resultados diferenciales de la calidad de vida, analizados mediante la t de Student, en la primera y segunda evaluación se exponen en la Tabla II.6. Los datos pusieron de manifiesto que tres meses después de la cirugía los pacientes con gliomas presentaron una calidad de vida significativamente menor en la dimensión física y la específica de tumores cerebrales; mientras que para el resto de dimensiones de la calidad de vida las puntuaciones fueron similares y no se hallaron diferencias significativas entre un momento de medida y otro. Aunque la calidad de vida global disminuyó a los tres meses de la cirugía no se alcanzó la significación estadística.

Tabla II.6. Calidad de vida en pacientes gliomas: pre y tres meses después de la cirugía

Escala FACT-Br	Media antes de la cirugía (DE)	Media 3 meses después cirugía (DE)	t medidas repetidas (significación)	d Cohen medidas repetidas
Dimensión física	22,34 (3,78)	19,83 (3,76)	2,56 (0,016*)	0,67
Dimensión familiar	15,24 (2,96)	15,07 (3,09)	0,25 (0,803)	0,05
Dimensión emocional	16,07 (4,05)	16,24 (4,01)	-0,20 (0,842)	-0,04
Dimensión funcional	11,72 (4,22)	12,93 (4,13)	-1,33 (0,192)	-0,29
Escala específica	51,66 (6,90)	48,03 (8,42)	2,55 (0,017*)	0,43
Calidad vida global	117,17 (15,13)	112,10 (17,16)	1,49 (0,146)	0,29

Por lo tanto, los resultados obtenidos obligaron a aceptar la hipótesis de trabajo que indica que el bienestar físico y el específico de tumores cerebrales disminuyeron después de la cirugía, lo que implica la presencia de un mayor número de síntomas físicos y específicos de la localización tumoral, así como pérdida de la independencia.

4.3. Síntomas de ansiedad y depresión

4.3.1. Datos descriptivos

En la Tabla II.7 se resumen los resultados descriptivos de la escala HADS para los pacientes con gliomas tres meses después de la cirugía, que incluyen el porcentaje de pacientes con síntomas clínicos de ansiedad y depresión. La puntuación media de cada subescala se mantuvo por debajo del punto de corte para síntomas clínicos de ansiedad y/o depresión. Así, el 61% de los pacientes presentó puntuaciones en la escala de ansiedad dentro del rango considerado normal (0-7), el 4,9% fueron calificados como casos dudosos (8-11) y el mismo porcentaje de participantes obtuvieron una puntuación de síntomas clínicos (≥ 11). En cuanto a la subescala de depresión, el 43,9% de los pacientes tuvieron puntuaciones dentro del rango de normalidad, el 17,1% se calificó como casos dudoso y el 9,8% alcanzó un resultado de síntomas clínicos de depresión.

Tabla II.7. Descriptivos para la escala HADS tres meses después de la cirugía

N= 29	Media	DE	Mínimo	Máximo
Malestar emocional	11,38	6,28	1	25
Ansiedad	4,59	3,25	0	11
Depresión	7,00	4,12	0	15
Distribución de las puntuaciones	Frecuencia	Porcentaje		
HADS ansiedad				
Normal	25	61,0%		
Dudosa	2	4,9%		
Clínico	2	4,9%		
HADS depresión				
Normal	18	43,9%		
Dudosa	7	17,1%		
Clínico	4	9,8%		

4.3.2. Datos comparativos con población oncológica española

Las puntuaciones medias de los individuos con glioma tres meses después de la cirugía se compararon con aquellas obtenidas por enfermos con diferentes localizaciones tumorales en el momento del tratamiento, extraídas del estudio de validación para población española (Tabla II.8). En este sentido, los pacientes con gliomas mostraron puntuaciones menores en la subescala

de ansiedad respecto a la población oncológica general ($t = -4,72$; $p = 0,000$) y las puntuaciones para la subescala de depresión fueron similares en ambas muestras.

Tabla II.8. Puntuaciones en HADS tres meses después cirugía. Comparación valores referenciales

	N	Media (D.E.)	Valor referencia. Población oncológica española	t (significación)
Ansiedad (HADS)	29	4,59 (3,25)	7,16	-4,27 (0,000***)
Depresión (HADS)	29	7,00 (4,12)	5,95	1,37 (0,181)

Por tanto se rechazan las hipótesis de trabajo propuestas en este sentido al no hallarse diferencias en síntomas de depresión y que el número de síntomas de ansiedad fuera significativamente menor, con respecto a la población oncológica española.

4.3.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía y tres meses después)

Los datos comparativos, analizados mediante t de Student, indican que tanto de ansiedad como depresión registrados en la primera y segunda evaluación se exponen en la Tabla II.9. Los pacientes con gliomas mostraron una disminución en las puntuaciones de ansiedad a los tres meses de la cirugía frente a la valoración inicial ($t = 3,06$; $p = 0,005$), que significaba una mejoría después de la exéresis de la lesión. Por el contrario, las puntuaciones de depresión no presentaron diferencias significativas entre los dos momentos de medida.

Tabla II.9. Ansiedad y depresión (HADS): pre y tres meses después de la cirugía

	Media antes de la cirugía (DE)	Media 3 meses después cirugía (DE)	t medidas repetidas (significación)	d Cohen medidas repetidas
Ansiedad	6,83 (4,46)	4,59 (3,25)	3,06 (0,005**)	0,69
Depresión	6,66 (4,09)	7,00 (4,12)	-0,40 (0,695)	-0,08

De acuerdo a los resultados obtenidos, se aceptan las hipótesis de trabajo propuestas en este objetivo que indicaban una mejoría significativa de los síntomas de ansiedad tres meses

después de la cirugía y un mantenimiento de las manifestaciones clínicas de depresión entre ambos momentos de medida.

4.4. Rendimiento neurocognitivo

4.4.1. Resultados comparativos con los valores de referencia

La comparación de la media de las pruebas neurocognitivas tres meses después de la cirugía frente a los valores normativos, se presentan en las Tablas II.10-II.14 organizadas de acuerdo a los diferentes dominios neurocognitivos. Además, se incluye el porcentaje de casos clínicos en este momento de medida para cada una de las funciones valoradas (Tabla II.15), tal y como se definió en el primer estudio (pág. 316).

- Procesos atencionales

En las pruebas de atención, los datos pusieron de manifiesto un menor rendimiento de lo esperado para los pacientes con gliomas tres meses después de la cirugía en los siguientes casos (Tabla II.10):

- Amplitud atencional: los pacientes con edades comprendidas entre los 35 y 65 años (65,5%) mostraron puntuaciones más bajas respecto a los valores referenciales ($t=-2,85$, $p=0,019$; $t=-3,21$, $p=0,012$).
- Atención selectiva: la muestra total obtuvo una puntuación significativamente menor ($t=-5,4$; $p=0,000$) frente a la media del grupo de individuos sanos.
- Velocidad de procesamiento de la información: los individuos con edades comprendidas entre los 45 y 54 años ($t=2,61$; $p=0,047$), así como aquellos entre 65-69 años ($t=2,61$; $p=0,031$) requirieron un mayor tiempo de la realización de la tarea (peor rendimiento) frente al dato normativo pertinente.

- Atención alternante: los pacientes con edades comprendidas entre los 45 y 69 años de edad ($t=3,13$, $p=0,026$; $t=15,22$; $p=0,004$; $t=91,72$, $p=0,007$; $t=6,11$, $P=0,000$) presentaron una peor ejecución en esta tarea frente al valor referencial.

Tabla II.10. Puntuación dominios atencionales 3 meses después cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (DE)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Span atencional				
Total dígitos	20-34 años (N=3)	18,66 (2,51)	17	1,14 (0,370)
	35-54 años (N=10)	12,90 (2,33)	15	-2,85 (0,019*)
	55-65 años (N=9)	12,11 (1,76)	14	-3,21 (0,012*)
	66-73 años (N=7)	9,00 (2,71)	11	-1,95(0,099)
Atención selectiva				
Puntuación total del test campana (N=29)		29,10 (6,15)	33,3	-5,47(0,000***)
Velocidad procesamiento información				
Trail Making Test Parte A	25-34 años (N=3)	41,33 (20,01)	24,4	1,46 (0,28)
	35-44 años (N=4)	42,25 (19,18)	28,54	1,42 (0,24)
	45-54 años (N=6)	93,83 (58,55)	31,78	2,61 (0,047*)
	55-59 años y ≤ 12 años educación (N= 3)	105,66 (49,80)	35,1	2,54 (0,134)
	60-64 años y ≤ 12 años educación (N= 2)	80,00 (11,31)	33,22	5,84 (0,11)
	65-69 años y ≤ 12 años educación (N= 9)	170,11 (150,58)	39,14	2,61 (0,031*)
	70-74 años y ≤ 12 años educación (N=2)	127,5 (17,67)	42,47	6,80 (0,093)
Atención alternante				
Trail Making Test Parte B	25-34 años (N=3)	78,00 (46,35)	50,68	1,02 (0,41)
	35-44 años (N=4)	111,25 (41,04)	58,46	2,57 (0,082)
	45-54 años (N=6)	244,00 (140,74)	63,76	3,13 (0,026*)
	55-59 años y ≤ 12 años educación (N= 3)	342,66 (30,022)	78,84	15,22 (0,004**)
	60-64 años y ≤ 12 años educación (N= 2)	258,00 (2,82)	74,55	91,72 (0,007**)
	65-69 años y ≤ 12 años educación (N=9)	317,77 (111,15)	91,32	6,11 (0,000***)
	70-74 años y ≤ 12 años educación (N= 2)	275,00 (42,42)	109,95	5,50 (0,114)

- Habilidades viso-espaciales y viso-constructivas

Los datos relativos a las habilidades viso-espaciales y viso-constructivas incluidos en la Tabla II.11, hacen referencia a la prueba de Figuras incompletas y la copia de la Figura Compleja de Rey.

Tres meses después de la cirugía, las puntuaciones en el reconocimiento de los objetos y la diferenciación de los detalles estaban por debajo de lo esperado para pacientes con edades entre 35 y 69 años ($t=-3,15$, $p=0,012$; $t=-6,82$, $p=0,000$). De igual manera, se halló un rendimiento menor para las habilidades viso-constructivas en los pacientes tres meses después del procedimiento quirúrgico frente a los valores normativos de la validación al castellano de la prueba ($t=-2,48$; $p=0,019$).

Tabla II.11. Puntuación habilidades viso-espaciales y constructivas 3 meses cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (DE)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Habilidades visoespaciales				
Escala WAIS. Figuras incompletas	25-34 años (N=3)	19,67 (1,52)	20	-0,38 (0,742)
	35-54 años (N=10)	14,1 (4,91)	19	-3,15 (0,012*)
	55-69 años (N=14)	7,5 (4,11)	15	-6,82 (0,000***)
	≥70 años (N=2)	10,5 (0,71)	8	5,00 (0,126)
Test de Organización visual Hooper	Los datos normativos no pueden compararse por falta de similitud con la muestra analizada			
Habilidades viso-constructivas				
Copia Figura Compleja Rev (N=29)		26,36 (8,92)	30,48	-2,48 (0,019)*

- Funciones lingüísticas

Respecto a las funciones lingüísticas (Tabla II.12), no se hallaron diferencias significativas en las puntuaciones de la tarea de evocación semántica entre pacientes con gliomas y los valores normativos a los tres meses posteriores a la cirugía. Y para el proceso de nominación verbal por confrontación, se observó que los participantes con edades comprendidas entre los 25 y 69 años

con menos de doce años de educación puntuaban significativamente peor ($t=-3,25$; $p=0,004$) que el dato normativo para este subgrupo.

Tabla II.12. Puntuación funciones lingüísticas 3 meses después cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad		Media muestra (DE)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Evocación semántica					
Fluidez semántica	< 5 años estudios	57-65 años (N=2)	16 (0,00)	15,34	
		> 65 años (N=5)	10,20 (6,57)	14,91	-1,602 (0,184)
	5-10 años estudios	18-45 años (N= 2)	15,00 (2,82)	20,25	-2,62 (0,23)
		46-56 años (N= 4)	17,75 (10,04)	17,84	-0,18 (0,987)
		57-65 años (N= 6)	14,33 (3,14)	17,06	-2,12 (0,087)
		> 65 años (N= 3)	15,67 (6,02)	17,04	-0,395 (0,731)
	> 10 años estudios	26-45 años (N= 6)	25,17 (12,04)	25,38	-0,043 (0,967)
		46-56 años (N= 3)	11,3 (8,5)	22,64	-2,30 (0,15)
		57-65 años (N= 2)	18,00 (4,24)	20,13	-0,71 (0,61)
Nominación verbal por confrontación visual					
Test de Vocabulario de Boston	25-69 años y ≤ 12 años estudios (N=22)		47,5 (12,25)	56	-3,25 (0,004**)
	25-69 años y ≥ 13 años estudios (N=5)		53,8 (9,25)	58	-1,01 (0,37)
	70-88 años y ≤ 12 años estudios (N=2)		39 (7,07)	55	-3,2 (0,193)

- Funciones mnésicas

En la Tabla II.13 se recogen los resultados comparativos entre la muestra del Estudio II y los grupos normativos para todos los dominios de memoria evaluados. En contra de lo esperado no se hallaron diferencias significativas en el rendimiento de los procesos verbales mnésicos entre los pacientes con gliomas a los tres meses de la cirugía y sus valores normativos. Para la memoria visual inmediata, se obtuvo una puntuación significativamente menor en el momento de la segunda evaluación, respecto al valor normativo de la validación al castellano de la prueba Figura compleja de Rey.

Tabla II.13. Puntuación dominios mnésicos 3 meses después cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (DE)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Procesos memoria verbal				
TAVEC Memoria inmediata verbal	25-34 años (N= 3)	69,67 (6,66)	58,2	2,98 (0,096)
	35-44 años (N=4)	61,5 (9,74)	55,82	1,16 (0,33)
	45-54 años (N= 6)	42,5 (16,96)	52,53	-1,44 (0,21)
	55-64 años (N= 5)	56,00 (13,89)	50,76	0,843 (0,45)
	65-74 años (N= 11)	39,91 (17,27)	43,99	-0,783 (0,45)
TAVEC Memoria corto plazo libre	25-34 años (N= 3)	15,33 (1,15)	12,72	3,92 (0,059)
	35-44 años (N=4)	13,25 (2,63)	12,16	0,83 (0,47)
	45-54 años (N= 6)	7,83 (5,31)	11,02	-1,47 (0,20)
	55-64 años (N= 5)	10,8 (3,56)	10,57	0,14 (0,89)
	65-74 años (N= 11)	8,00 (4,71)	9,27	-0,89 (0,39)
TAVEC Memoria corto plazo claves	25-34 años (N= 3)	15,33 (1,15)	13,12	3,32 (0,08)
	35-44 años (N=4)	14 (2,31)	12,57	1,23 (0,30)
	45-54 años (N= 6)	9,5 (5,28)	11,52	-0,93 (0,39)
	55-64 años (N= 5)	12,40 (3,05)	11,21	0,87 (0,43)
	65-74 años (N= 11)	8,82 (4,77)	9,6	-0,54 (0,59)
TAVEC Memoria largo plazo libre	25-34 años (N= 3)	15,00 (1,73)	13,18	1,82 (0,21)
	35-44 años (N=4)	13,5 (1,00)	12,80	1,4 (0,26)
	45-54 años (N= 6)	8,83 (4,91)	11,91	-1,53 (0,18)
	55-64 años (N= 5)	11,8 (3,56)	11,82	-0,01 (0,99)
	65-74 años (N= 11)	7,55 (5,04)	10,64	-2,03 (0,06)
TAVEC Memoria largo plazo claves	25-34 años (N= 3)	15,00 (1,73)	13,66	1,34 (0,31)
	35-44 años (N=4)	13,75 (1,71)	13,24	0,56 (0,59)
	45-54 años (N= 6)	9,33 (5,43)	12,12	-1,25 (0,26)
	55-64 años (N= 5)	12,4 (3,51)	12,05	0,22 (0,83)
	65-74 años (N= 11)	9,09(4,34)	10,66	-1,19 (0,259)
TAVEC Reconocimiento verbal	25-34 años (N= 3)	15,67 (0,57)	15,08	1,76 (0,22)
	35-44 años (N=4)	15,25 (0,95)	15,14	0,23 (0,83)
	45-54 años (N= 6)	14,33 (1,21)	14,58	-0,49 (0,64)
	55-64 años (N= 5)	15,40 (0,89)	14,69	1,77 (0,15)
	65-74 años (N= 11)	12,73 (4,17)	13,73	-0,80 (0,44)
Memoria visual				
Memoria inmediata Figura Compleja Rey (N=29)		13,89 (6,65)	21,48	-6,13 (0,000)***

- Funciones ejecutivas

En último lugar, la Tabla II.14 presenta los datos comparativos de las funciones ejecutivas entre los pacientes con gliomas tres meses después de la cirugía y sus grupos normativos. Así, los participantes con edades superiores a 55 años rendían significativamente peor en control mental ($t=-3,60$, $p=0,007$; $t=-6,22$, $p=0,001$) y en memoria de trabajo frente a su grupo de referencia ($t=-2,39$, $p=0,04$; $t=-2,56$, $p=0,034$; $t=-4,54$, $p=0,004$). Además, la puntuación perfil de la prueba de

planificación estaba por debajo de la obtenida por el grupo de personas sanas de referencia ($t=-3,32$; $p=0,002$). Y en la tarea de generación de alternativas, los participantes con glioma menores de 59 años de edad con menos de 9 años de escolaridad mostraron una puntuación significativamente menor al valor estipulado, tres meses después de la cirugía ($t=-3,01$, $p=0,023$).

Tabla II.14. Puntuaciones funciones ejecutivas 3 meses después cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (DE)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Control mental				
Subescalas de WMS-III Control mental	20-34 años (N=3)	31,33 (5,50)	30	0,419 (0,716)
	35-54 años (N=10)	22,4 (6,91)	27	-2,1 (0,065)
	55-65 años (N=9)	18,50 (5,00)	24	-3,60 (0,007**)
	66-73 años (N=7)	12,14 (3,33)	20	-6,22 (0,001**)
Memoria trabajo visual				
Subescalas de WMS-III Letras y Números	20-34 años (N=3)	13,67 (1,52)	11	3,02 (0,094)
	35-54 años (N=10)	7,40 (3,43)	10	-2,39 (0,040*)
	55-65 años (N=9)	5,89 (2,47)	8	-2,56 (0,034*)
	66-73 años (N=7)	1,86 (2,41)	6	-4,54 (0,004**)
Planificación				
Puntuación perfil del Mapa Zoo (N=29)		1,62 (1,32)	2,44	-3,34 (0,002**)
Fluidez y generación de alternativas				
Fluidez fonológica	16-59 años: 0-8 años estudios (N=7)	22,43 (14,09)	38,5	-3,01 (0,023)*
	16-59 años: 9-12 años estudios (N=4)	33,5 (6,75)	40,5	-2,07 (0,13)
	16-59 años: 13-21 años estudios (N=5)	44,60 (21,12)	44,7	-0,11 (0,99)
	60-79 años: 0-8 años estudios (N=11)	19,45 (10,72)	25,3	-1,80 (0,101)
	60-79 años: 9-12 años estudios (N=2)	24,00 (9,89)	35,6	-1,65 (0,34)

4.4.2. Porcentaje de déficits clínicos tres meses después de la cirugía

Cuando se analiza el porcentaje de casos clínicos tres meses después de la cirugía, se evidenciaron datos de deterioro relativamente similares al primer momento de medida para los dominios atencionales, excepto para la amplitud atencional que obtuvo un menor porcentaje de déficit clínico (Tabla II.15).

Tabla II.15. Casos clínicos dominios cognitivos (%). Pre-cirugía y 3 meses después cirugía

	Pre-cirugía (N=41)	3 meses después (N=29)
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN		
Orientación	43,9%	58,6%
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	26,8%	13,7%
Atención selectiva (Test Campana)	48,8%	55,17%
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	75,6%	78,5%
Atención alternante (Trail Making Test B)	87,8%	89,6%
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS		
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	46,3%	51,7%
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	56,09%	44,8%
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	47,5%	34,4%
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS		
Evocación categorial (Fluidez semántica)	34,1%	13,8%
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	43,9%	34,4%
FUNCIONES MNÉSICAS		
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	41,5%	31%
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación libre	48,7%	20,7%
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación claves	58,5%	20,7%
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación libre	48,7%	27,6%
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación claves	43,9%	17,2%
Reconocimiento verbal (TAVEC)	26,8%	10,3%
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	70%	65,5%
FUNCIONES EJECUTIVAS		
Control mental (Escala control mental WMS-III)	39%	45%
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	41,5%	45%
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	43,9%	24,1%
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	22%	37,9%

Por otro lado, en organización visual y las habilidades viso-constructivas las cifras de deterioro se mantenían en torno al 35-44% y para la capacidad de reconocer objetos y detalles se alcanzó el 51,7% de los casos clínicos (Tabla II.15). Respecto a las funciones lingüísticas, el porcentaje de déficit clínico tres meses después de la cirugía era del 14% para la tarea de evocación semántica y del 34% para la nominación verbal (Tabla II.15). Los datos relativos a la memoria verbal arrojaron un importante descenso del número de casos clínicos para cada uno de

los procesos tres meses después de la cirugía, que osciló entre el 10% para la memoria inmediata y el 38% para la evocación con claves a corto plazo; mientras que el porcentaje de déficit clínico para la memoria visual fue del 65,5%, siendo ésta una de las funciones más afectadas (Tabla II.15). En relación a las funciones ejecutivas, el porcentaje de déficit clínico para el proceso de control mental y memoria de trabajo fue del 45% para ambos en la evaluación del segundo momento. Para el resto de estas funciones las cifras de déficit clínico eran menores (37,9%-24,1%).

4.4.3. Datos comparativos entre los dos momentos de medida (pre-cirugía y tres meses después)

A continuación se analiza la presencia de diferencias en las puntuaciones neurocognitivas de los pacientes con gliomas antes y tres meses después de la cirugía. La relación existente entre el rendimiento cognitivo y la edad obliga a diferenciar entre gliomas de alto y de bajo grado, ya que estos últimos presentaron una edad significativamente menor ($t= 2,43$; $p=0,22$) respecto a aquellos enfermos con gliomas de alto grado. Además, la división de los participantes de acuerdo al grado de malignidad de la lesión permite aportar una información específica sobre la evolución de cada variable dependiente en el tiempo para cada subgrupo de pacientes.

4.4.3.a) Gliomas de bajo grado

En pacientes con gliomas de bajo grado no se hallaron diferencias significativas para ninguna de las puntuaciones neurocognitivas entre los dos momentos de medida, por este motivo no se detallan los datos en una tabla. Sin alcanzar la significación estadística se advierte una diferente evolución en el rendimiento de cada función desde el momento previo a la cirugía hasta los tres meses después:

- Puntuaciones más elevadas que indicaron un mejor rendimiento en las pruebas de atención selectiva, habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, funciones lingüísticas y todos los procesos de memoria verbal.
- Puntuaciones menores que indicaron un peor rendimiento en los instrumentos de velocidad de procesamiento de la información y atención alternante, memoria visual y algunas funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo y planificación).

Por tanto se acepta la hipótesis nula propuesta para pacientes con gliomas de bajo grado, que indicaba un rendimiento neurocognitivo similar entre la medida pre-cirugía y a los tres meses.

4.4.3.b) Gliomas de alto grado

La Tabla II.16 muestra los datos comparativos del rendimiento neurocognitivo entre ambos momentos de medida para los pacientes con gliomas de alto grado, informándose de diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de la velocidad del procesamiento de la información, la memoria visual y generación de alternativas. Para la memoria visual inmediata se observó una mejoría en su rendimiento tres meses después de la cirugía ($t=-2,08$; $p=0,049$). Por el contrario, la velocidad del procesamiento de la información y la atención alternante presentaron un empeoramiento, traducido en un mayor tiempo de ejecución de la prueba ($t=-2,46$, $p=0,022$; $t=-1,91$; $p=0,06$). Del mismo modo se observó un empeoramiento significativo ($t= 2,78$; $p=0,011$) del proceso de generación de alternativas a los tres meses de la cirugía, respecto al momento previo. Para el resto de las funciones atencionales y ejecutivas se acepta la hipótesis nula al no encontrar diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones entre un momento de medida y otro. En el caso de las habilidades viso-espaciales, procesos de memoria y funciones lingüísticas se cumple la hipótesis de trabajo al no hallarse diferencias significativas entre los dos momentos de medida.

Tabla II.16. Rendimiento neurocognitivo en pacientes gliomas alto grado: pre y 3 meses después cirugía

	Media antes cirugía (DE)	Media 3 meses después cirugía (DE)	t medidas repetidas (significación)	d Cohen medidas repetidas
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN				
Orientación	11,39 (1,67)	11,43 (1,44)	-0,22 (0,825)	0,03
Amplitud atencional (Digitos WMS-III)	11,96 (3,35)	11,74 (3,21)	0,36 (0,720)	0,07
Atención selectiva (Test Campana)	27,83 (6,32)	27,91 (6,36)	-0,11 (0,915)	0,01
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	82,13 (55,32)	123,13 (105,49)	-2,46 (0,022*)	0,39
Atención alternante (Trail Making Test B)	221,43 8 (119,45)	266,78 (123,62)	-1,91 (0,069)	0,37
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS				
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras Incompletas WAIS)	10,00 (6,26)	9,74 (5,35)	0,40 (0,694)	0,04
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	17,67 (6,26)	17,61 (6,92)	0,09 (0,924)	0,01
Habilidades visocostructivas (Copia Figura Compleja Rey)	22,39 (11,01)	25,55 (9,59)	-1,69 (0,106)	0,33
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS				
Evocación categorial (Fluidez semántica)	15,78 (7,23)	13,91 (6,62)	1,21 (0,240)	0,28
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	44,70 (10,11)	45,78 (12,24)	-1,35 (0,177)	0,09
FUNCIONES MNÉSICAS				
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	41,57 (15,51)	45,35 (17,71)	-1,21 (0,240)	0,21
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación libre	8,04 (5,21)	8,78 (4,63)	-0,86 (0,401)	0,16
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación claves	8,70 (5,28)	9,96 (4,62)	-1,37 (0,185)	0,27
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación libre	8,52 (5,30)	9,17 (4,9)	-0,79 (0,436)	0,13
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación claves	8,52 (5,27)	10,13 (4,53)	-1,77 (0,090)	0,35
Reconocimiento verbal (TAVEC)	14,00 (1,95)	13,97 (3,11)	0,76 (0,940)	0,00
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	10,39 (8,40)	12,89 (6,64)	-2,08 (0,049)*	0,38
FUNCIONES EJECUTIVAS				
Control mental (Escala control mental WMS-III)	18,7 (8,24)	17,91 (7,52)	0,54 (0,596)	0,10

	Media antes cirugía (DE)	Media 3 meses después cirugía (DE)	t medias repetidas (significación)	d Cohen medias repetidas
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-II)	5,43 (4,24)	5,22 (4,04)	0,29 (0,771)	0,05
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	5,52 (6,63)	6,70 (5,85)	-0,83 (0,413)	0,20
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	27,74 (14,56)	22,35 (12,22)	2,78 (0,011) *	0,40

4.5. Relación de las variables dependientes (calidad de vida; síntomas ansiedad y depresión y rendimiento neurocognitivo) con los factores sociodemográficos y clínico-médicos tres meses después de la cirugía

Al igual que el primer estudio, se analiza la relación de los diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos con la calidad de vida, con los síntomas de ansiedad y de depresión, así como con el rendimiento neurocognitivo, tal y como se persigue en el objetivo 9. La información que se desarrolla hace referencia únicamente a los análisis en los que se alcanzó la significación estadística, omitiéndose los resultados en los que no se halló dicha relación significativa. Además, en este apartado también se incluyen los datos relativos a la relación entre los tres tipos de variables dependientes, tres meses después de la cirugía:

- Calidad de vida y síntomas de ansiedad y depresión.
- Calidad de vida y rendimiento neurocognitivo.
- Síntomas de ansiedad y depresión y rendimiento neurocognitivo.

4.5.1. Calidad de vida

Se analizó la presencia de diferencias en la calidad de vida en cada dimensión y global (variables dependientes) de acuerdo a diferentes factores (variables independientes), mediante análisis de regresión lineal múltiple que además de incluir cada uno de estos factores, también contenían la puntuación correspondiente a cada dimensión o la global del primer momento de medida (covariables), con el objetivo de controlar su efecto en los resultados relativos a los tres meses después de la cirugía.

4.5.1.a) Síntomas de ansiedad y depresión

La Tabla II.17 recoge los resultados de las correlaciones entre las diferentes dimensiones de la calidad de vida y los síntomas de ansiedad y depresión tres meses después de la cirugía. Como puede observarse, la puntuación de la subescala depresión del HADS correlacionaba de

forma negativa con todas las dimensiones de la calidad de vida, excepto con el área familiar-social, siendo este un patrón de relación similar al observado en la medida previa a la exéresis quirúrgica del glioma. Por el contrario, la subescala de ansiedad de esta prueba se asoció únicamente con la dimensión emocional de la calidad de vida ($r=-0,52$; $p=0,000$).

Por tanto, los datos obtenidos permitieron confirmar la hipótesis de trabajo que asumía que se mantiene la relación inversa entre la calidad de vida y los síntomas depresión tres meses después de la cirugía, mientras que para los síntomas de ansiedad únicamente se cumplía para la dimensión emocional.

Tabla II.17. Correlaciones de los síntomas de ansiedad y depresión con la calidad de vida. 3 meses post-cirugía

N= 29	Ansiedad		Depresión	
	Pearson	Significación	Pearson	Significación
Dimensión física	-0,14	0,467	-0,65	0,000***
Dimensión familiar y social	-0,29	0,129	-0,34	0,070
Dimensión emocional	-0,52	0,004**	-0,52	0,004**
Dimensión funcional	-0,28	0,135	-0,71	0,000***
Dimensión específica	-0,18	0,358	-0,724	0,000***
Calidad de vida global	-0,36	0,055	-0,852	0,000***

4.5.1.b) Rendimiento neurocognitivo

A continuación se describen las correlaciones entre las variables cognitivas y la calidad de vida tres meses después de la cirugía, de tal forma que un mejor rendimiento neurocognitivo se asoció con mayores puntuaciones en la escala de calidad de vida global y sus dimensiones (Tabla II.18). El estadístico utilizado fue la correlación de Pearson cuando se cumplían los criterios de normalidad y Spearman cuando no lo hacían.

Tabla II.18. Correlaciones de la calidad de vida y el rendimiento cognitivo. 3 meses post-cirugía

	Dimensión física	Dimensión familiar	Dimensión emocional	Dimensión funcional	Dimensión específica	Calidad vida global
ORIENTACIÓN/ATENCIÓN						
Orientación (Escala orientación WMS-III)	$\rho: 0,27 (0,160)$	$\rho: 0,20 (0,306)$	$\rho: 0,93 (0,632)$	$\rho: 0,41 (0,027^*)$	$\rho: 0,40 (0,030^*)$	$\rho: 0,46 (0,012^*)$
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	0,06 (0,768)	0,07 (0,734)	0,13 (0,508)	0,17 (0,378)	0,31 (0,108)	0,25 (0,201)
Atención selectiva (Test Campana)	0,15 (0,450)	0,11 (0,582)	-0,19 (0,325)	0,33 (0,077)	0,28 (0,146)	0,22 (0,245)
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	$\rho: -0,06 (0,773)$	$\rho: -0,07 (0,720)$	$\rho: -0,46 (0,812)$	$\rho: -0,09 (0,652)$	$\rho: -0,37 (0,048^*)$	$\rho: -0,19 (0,328)$
Atención alternante (Trail Making Test B)	-0,35 (0,059)	-0,19 (0,323)	-0,02 (0,905)	-0,43 (0,021 [*])	-0,40 (0,030 [*])	-0,42 (0,024 [*])
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS						
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	0,002 (0,992)	0,16 (0,392)	-0,26 (0,175)	0,17 (0,382)	0,27 (0,157)	0,14 (0,460)
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	0,189 (0,333)	0,09 (0,648)	-0,12 (0,537)	0,26 (0,166)	0,34 (0,074)	0,26 (0,177)
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	0,15 (0,442)	-0,005 (0,977)	0,03 (0,866)	0,31 (0,106)	0,37 (0,048 [*])	0,29 (0,120)
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS						
Evocación categorial (Fluidez semántica)	-0,13 (0,506)	0,22 (0,243)	-0,27 (0,150)	0,35 (0,062)	0,41 (0,027 [*])	0,23 (0,222)
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	0,11 (0,570)	0,17 (0,390)	-0,06 (0,753)	0,32 (0,095)	0,43 (0,021 [*])	0,34 (0,072)
FUNCIONES MNÉSICAS						
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	0,12 (0,548)	0,21 (0,266)	-0,28 (0,142)	0,43 (0,019 [*])	0,42 (0,023 [*])	0,31 (0,102)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	0,05 (0,793)	0,26 (0,171)	-0,24 (0,210)	0,40 (0,034 [*])	0,42 (0,024 [*])	0,30 (0,111)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	0,06 (0,759)	0,17 (0,382)	-0,28 (0,146)	0,32 (0,089)	0,40 (0,031 [*])	0,253 (0,185)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	0,06 (0,740)	0,20 (0,296)	-0,23 (0,235)	0,36 (0,058)	0,38 (0,044 [*])	0,27 (0,160)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	0,12 (0,535)	0,20 (0,288)	-0,20 (0,289)	0,37 (0,049 [*])	0,41 (0,025 [*])	0,31 (0,104)
Reconocimiento verbal (TAVEC)	0,32 (0,092)	-0,06 (0,737)	-0,17 (0,374)	0,22 (0,253)	0,14 (0,466)	0,15 (0,449)
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	0,07 (0,719)	0,03 (0,878)	-0,04 (0,821)	0,20 (0,302)	0,36 (0,053)	0,24 (0,217)
FUNCIONES EJECUTIVAS						
Control mental (Escala control mental WMS-III)	0,05 (0,802)	0,16 (0,401)	-0,01 (0,955)	0,26 (0,178)	0,47 (0,010 [*])	0,330 (0,080)
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	0,14 (0,452)	0,25 (0,185)	0,001 (0,997)	0,37 (0,046 [*])	0,46 (0,012 [*])	0,39 (0,035 [*])
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	-0,06 (0,752)	0,17 (0,368)	-0,14 (0,482)	0,28 (0,142)	0,27 (0,150)	0,19 (0,329)
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	-0,10 (0,610)	0,23 (0,231)	-0,11 (0,588)	0,35 (0,063)	0,46 (0,013 [*])	0,30 (0,110)

Como puede observarse, las dimensiones física, familiar-social y emocional de la calidad de vida no se asociaron significativamente con el rendimiento de ninguna prueba neurocognitiva tres meses después de la cirugía. Para el área funcional, su puntuación presentó correlación positiva con la obtenida en la subescala de orientación ($p=0,41$; $p=0,027$), atención alternante ($r=0,43$; $p=0,021$), en algunos procesos de la memoria verbal (memoria verbal inmediata: $r=0,43$; $p=0,019$; memoria corto plazo libre: $r=0,40$; $p=0,034$; memoria largo plazo claves: $r=0,37$; $p=0,049$) y en memoria de trabajo ($r=0,37$; $p=0,046$), perdiéndose la relación observada en la medida previa a la cirugía con la nominación verbal y la generación de alternativas. Por otra parte, una mejor valoración de la calidad de vida en la dimensión específica de tumores cerebrales se asoció con un mejor rendimiento cognitivo en múltiples procesos: orientación ($p=0,40$; $p=0,030$), velocidad del procesamiento de la información ($p=-0,37$; $p=0,048$), atención alternante ($r=0,40$; $p=0,030$), habilidades viso-constructivas ($r=0,37$; $p=0,048$), nominación verbal ($r=0,43$; $p=0,021$), evocación semántica ($r=0,41$, $p=0,027$), todos los procesos de memoria verbal (ver Tabla II.18) y la mayor parte de los procesos de funciones ejecutivas (control mental: $r=0,47$, $p=0,010$; memoria trabajo: $r=0,46$; $p=0,012$; fluidez y generación de alternativas: $r=0,46$, $p=0,013$).

En relación a la calidad de vida global, una mayor valoración a nivel global se asoció de forma significativa únicamente con un mejor rendimiento en orientación ($p=0,46$; $p=0,012$), atención alternante ($r=-0,42$; $p=0,024$) y memoria de trabajo ($r=0,39$; $p=0,035$).

Por lo tanto, para la dimensión física, familiar-social y emocional se acepta la hipótesis nula al no mostrar correlación con el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con gliomas tres meses después de la cirugía. Por el contrario, se cumple la hipótesis de trabajo en el área funcional, específica de tumores cerebrales y en la calidad de vida global, al observarse relación con un importante número de procesos neurocognitivos, sobre todo la escala específica. Así, una mayor percepción de independencia y de menor impacto de los síntomas propios del tumor se asoció con un mejor rendimiento en casi todos los procesos neurocognitivos.

4.5.1.c) Otros factores sociodemográficos y médico-clínicos

Los datos obtenidos mediante el modelo de regresión lineal informaron de la ausencia de diferencias en la calidad de vida global y en las dimensiones, de acuerdo a los siguientes factores analizados: género, grado de malignidad del glioma, hemisferio afectado, tratamiento de corticoides, crisis epilépticas, tipo de cirugía, aplicación de tratamiento oncológico adyuvante y tipo de tratamiento, así como progresión de la enfermedad (valorada mediante la RM). Para simplificar los resultados lo máximo posible, no se exponen los datos de los análisis estadísticos pero si se indica la dirección de los mismos en las diferentes áreas de la calidad de vida y en su valoración global en los pacientes con gliomas tres meses después de la exéresis quirúrgica (Tabla II.19).

Tabla II.19. Variables moduladoras sin relación calidad de vida a los tres meses de la cirugía

Variable moduladora	Dirección de los resultados obtenidos
Género	Las mujeres y hombres obtuvieron la misma puntuación en la dimensión familiar-social y emocional. En el área específica de tumores cerebrales, funcional y en la calidad de vida global las mujeres obtuvieron una mayor puntuación, mientras que en la dimensión física fue inferior, con respecto a los hombres.
Grado de malignidad glioma	Los pacientes con gliomas de alto grado mostraron puntuaciones menores en la dimensión familiar y social, funcional, específica de tumores cerebrales y la valoración global, respecto a aquellos con glioma bajo grado. Los pacientes con gliomas de bajo presentaron peores puntuaciones en la dimensión emocional, mientras que para la física fueron similares en ambos grupos.
Hemisferio afectado	Los pacientes con el glioma en hemisferio izquierdo presentaron puntuaciones menores en la dimensión emocional, funcional, específica de los tumores cerebrales y en la calidad de vida global. Y mayores en la dimensión física.
Crisis epilépticas	Los enfermos que continuaban presentando crisis epilépticas a los tres meses obtuvieron menores puntuaciones en la dimensión física, familiar-social, funcional y específica, así como en la puntuación total de la calidad de vida. En el área emocional, los dos grupos de pacientes presentaron puntuaciones similares.
Tipo de cirugía	Los pacientes que fueron sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección de la lesión mostraron peores puntuaciones en las dimensiones física, emocional y la específica, así como en la calidad de vida global frente a los que solo se les practicó craneotomía convencional. Para la escala funcional las puntuaciones fueron iguales entre ambos puntos.

Variable moduladora	Dirección de los resultados obtenidos
Aplicación tratamiento oncológico adyuvante	Tanto para las dimensiones de la calidad de vida como para su valoración global los pacientes que recibían tratamiento oncológico adyuvante a los tres meses mostraban puntuaciones similares a aquellos que no.
Tipo de tratamiento oncológico	Los pacientes sometidos al régimen Stupp mostraron puntuaciones similares en las dimensiones física, familiar-social y emocional. Para la dimensión funcional y la específica de tumores cerebrales los pacientes con otras modalidades de tratamiento oncológico obtuvieron mejores puntuaciones, así como en la calidad de vida global
Corticoterapia	Los pacientes que recibían corticoides tres meses después mostraban puntuaciones menores en la dimensión física, funcional y específica de los tumores cerebrales, así como en la calidad de vida global.
Progresión enfermedad (resultados de la RMN)	Los pacientes con progresión de la enfermedad informada mediante RMN a los tres meses obtuvieron menores puntuaciones en todas las dimensiones y en la calidad de vida global.

Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula para la mayoría de variables moduladoras, ya que no existen diferencias en la calidad de vida de los pacientes con gliomas tres meses después de la cirugía de acuerdo a los factores propuestos. Para el factor aplicación de tratamiento oncológico adyuvante se acepta la hipótesis de trabajo de forma parcial al no hallarse diferencias en ninguna de las dimensiones de la calidad de vida, y para el tipo de tratamiento oncológico se aprueba la hipótesis de trabajo al no obtenerse diferencias en la calidad de vida global ni en las dimensiones de acuerdo a esta variable.

Sin embargo, es necesario considerar que el tamaño de la muestra es pequeño, sobre todo para algunos niveles de las variables moduladoras (hemisferio izquierdo, progresión de la enfermedad, grado bajo de malignidad del glioma, presencia de crisis epilépticas) y, por ello la potencia estadística está muy disminuida y no permite comprobar la hipótesis de forma adecuada.

4.5.2. Síntomas de ansiedad y depresión

En este apartado se analiza la relación entre los síntomas de ansiedad y depresión y los diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos que pueden influir tres meses después de

la cirugía. Se incluyen los datos de las variables que lograron la significación estadística, es decir, historia psicopatológica previa y progresión de la enfermedad (Tablas II.20-II.22) y para el resto de los factores moduladores que no lo hicieron se indica la dirección de los resultados en la Tabla II.23.

4.5.2.a) Historia psicopatológica previa

La Tabla II.20 resume los datos comparativos de ansiedad y depresión según la historia psicopatológica previa, observándose que aquellos pacientes que referían presentar algún trastorno psicopatológico de forma previa a la enfermedad oncológica mostraban mayores puntuaciones en la subescala de depresión ($\beta = 0,45$; $t=2,79$; $p=0,01$). En la puntuación en la subescala de ansiedad a pesar de ser mayor para los primeros no alcanzó la significación estadística.

Por tanto, se acepta parcialmente la hipótesis de trabajo ya que tres meses después de la cirugía los pacientes con historia psicopatológica previa presentaron un mayor número de síntomas de depresión frente a los pacientes sin antecedentes psicopatológicos personales.

Tabla II.20. Ansiedad y depresión a los tres meses de la cirugía según historia psicopatológica previa

			Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		
HADS		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Ansiedad	Historia psicopatológica (N=9)	5,67 (3,77)	1,02	1,16	0,15	0,88	0,388
	No historia psicopatológica (N=20)	4,10 (2,95)					
Depresión	Historia psicopatológica (N=9)	10,00 (3,87)	3,98	1,43	0,45	2,79	0,010*
	No historia psicopatológica (N=20)	5,65 (3,54)					

4.5.2.b) Progresión de la enfermedad (resultados RMN)

Respecto a la progresión de la enfermedad, los datos mostraron que los pacientes que presentaban progresión del glioma obtenían mayores puntuaciones en la subescala de ansiedad

frente a los que no tenían progresión ($\beta = 0,54$; $t = 3,17$; $p = 0,006$) (Ver Tabla II.21). Por el contrario, para la subescala de depresión no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones de ambos grupos tres meses después de la cirugía.

Por lo tanto para este factor se cumple de forma parcial la hipótesis de trabajo planteada al hallarse un mayor número de síntomas de ansiedad en pacientes con progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, frente a los que no. Sin embargo, estos resultados no se replican para los síntomas de depresión.

Tabla II.21. Ansiedad y depresión a los tres meses de la cirugía según la progresión de la enfermedad

			Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		
HADS		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Ansiedad	Progresión/recidiva (N= 7)	7,29 (3,25)	3,67	1,16	0,54	3,17	0,006**
	No progresión (N=13)	3,23 (2,49)					
Depresión	Progresión/recidiva (N= 7)	8,86 (3,62)	2,27	1,94	0,26	1,17	0,258
	No progresión (N=13)	6,08 (3,35)					

4.5.2.c) Rendimiento neurocognitivo

La Tabla II.22 recoge los datos correlacionales entre las pruebas neurocognitivas y los síntomas de ansiedad y depresión a los tres meses de la cirugía. Se aplicó el estadístico de correlación Pearson para las variables en las que se cumplía el criterio de normalidad y el de Spearman para aquellas que no, es decir, orientación y velocidad del procesamiento de la información. Las relaciones halladas fueron negativas lo que implicaba que un mejor rendimiento neurocognitivo se asociaba con menor número de manifestaciones de ansiedad y depresión; excepto para velocidad del procesamiento de la información y atención alternante (Trail Making Test) que fue positiva al asociarse con un mayor tiempo en la ejecución de la tarea.

Respecto a los síntomas de ansiedad, en contra de lo esperado no se halló correlación estadísticamente significativa entre esta variable y el rendimiento en los diferentes procesos neurocognitivos para los participantes del Estudio II. Por el contrario, los síntomas de depresión

presentaban correlación con determinados procesos atencionales (orientación: $p=-0,40$; $p=0,033$ y atención alternante: $r=0,45$; $p=,014$), nominación verbal ($r=-0,44$; $p=0,018$) y memoria de trabajo ($r=-0,42$; $p=0,022$).

Tabla II.22. Correlaciones entre síntomas ansiedad y depresión con variables neurocognitivas

N=29	Ansiedad	Depresión
ORIENTACIÓN/ ATENCIÓN		
Orientación (Escala orientación WMS-III)	$p:-0,56$ (0,768)	$p:-0,40$ (0,033*)
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	-0,08 (0,677)	-0,37 (0,050)
Atención selectiva (Test Campana)	-0,01 (0,943)	-0,24 (0,203)
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	$p:-0,11$ (0,570)	$p: 0,25$ (0,192)
Atención alternante (Trail Making Test B)	0,22 (0,240)	0,45 (0,014*)
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS		
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	-0,03 (0,867)	-0,24 (0,201)
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	0,05 (0,796)	-0,30 (0,109)
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	-0,18 (0,360)	-0,22 (0,247)
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS		
Evocación categorial (Fluidez semántica)	0,02 (0,919)	-0,28 (0,136)
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	0,03 (0,862)	-0,44 (0,018*)
FUNCIONES MNÉSICAS		
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	0,10 (0,618)	-0,28 (0,138)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	0,13 (0,496)	-0,29 (0,125)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	0,22 (0,258)	-0,23 (0,222)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	0,14 (0,473)	-0,24 (0,208)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	0,13 (0,498)	-0,24 (0,219)
Reconocimiento verbal (TAVEC)	-0,02 (0,908)	-0,23 (0,239)
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	-0,17 (0,385)	-0,21 (0,283)
FUNCIONES EJECUTIVAS		
Control mental (Escala control mental WMS-III)	-0,10 (0,589)	-0,32 (0,088)
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	-0,02 (0,914)	-0,42 (0,022*)
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	-0,08 (0,696)	-0,31 (0,101)
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	-0,03 (0,868)	-0,28 (0,140)

Por lo tanto, no se alcanzó la hipótesis de trabajo en lo que respecta a los síntomas de ansiedad al no correlacionar dichos síntomas con ninguno de los procesos neurocognitivos valorados. En el caso de los síntomas de depresión, se cumplió la hipótesis planteada excepto para los dominios de memoria verbal, al informarse de que un menor número de síntomas de

depresión se asociaba con un mejor rendimiento en procesos atencionales, lingüísticos y ejecutivos.

4.5.2.d) Otros factores sociodemográficos y médico-clínicos

A partir de los modelos de regresión lineal se observó que el resto de factores sociodemográficos y médico-clínicos no producían diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión tres meses después de la cirugía. En la Tabla II.23 se incluye información sobre la dirección de los datos obtenidos a pesar de no alcanzarse la significación estadística.

Tabla II.23. Variables moduladoras sin relación con síntomas de ansiedad y depresión

Variable moduladora	Dirección de los resultados obtenidos
Género	Las mujeres obtuvieron puntuaciones mayores en la escala HADS, así como en las dos subescalas de ansiedad y depresión frente a los hombres, tres meses después de la cirugía.
Grado de malignidad glioma	Los pacientes con glioma de bajo grado puntuaron menos en la escala de depresión y más en la escala de ansiedad. La puntuación total de HADS (malestar emocional) fue similar para los participantes con gliomas de alto y bajo grado.
Hemisferio afectado	Los pacientes con el glioma en el hemisferio izquierdo presentaron puntuaciones más elevadas en la escala total HADS (malestar emocional) y en la subescala de ansiedad. Las medias de depresión fueron similares entre ambos grupos, con mayor desviación estándar en pacientes con afectación de hemisferio izquierdo.
Corticoterapia	Los pacientes que recibían corticoides tres meses después de la cirugía mostraban puntuaciones mayores en la subescala depresión y en la total del HADS frente a los que no recibían este tratamiento. La puntuación de ansiedad fue similar entre ambos grupos.
Aplicación tratamiento oncológico adyuvante	Los pacientes que a los tres meses estaban recibiendo tratamiento oncológico adyuvante mostraban menores puntuaciones en la escala de ansiedad y mayores en la de depresión, frente a los que estaban sin tratamiento oncológico en este momento de medida.
Tipo de tratamiento oncológico adyuvante	Los pacientes que recibieron régimen Stupp obtuvieron puntuaciones en la subescala de ansiedad y de depresión similares a aquellos con otras modalidades de tratamientos oncológicos adyuvantes, tres meses después de la cirugía.

Tanto para las dos últimas variables de la tabla como para el grado de malignidad del glioma se cumplen las hipótesis de trabajo propuestas al no hallarse diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo: grado de malignidad del glioma, a la aplicación o no de

tratamiento oncológico adyuvante, así como a la modalidad de este tratamiento a los tres meses de la cirugía. Para el resto de factores sociodemográficos y médico-clínicos se aceptan las hipótesis nulas propuestas para este momento de medida.

4.5.3. Rendimiento neurocognitivo

Como se demostró en el primer estudio (pág. 328), las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas de los pacientes con gliomas correlacionaban de forma significativa con la variable edad y algunas de ellas con el nivel educativo (Tablas I.22-I.24). Por este motivo, se analiza la presencia de diferencias significativas de acuerdo a la edad y el nivel educativo entre los niveles de los factores: grado de malignidad del glioma, hemisferio afectado, tipo de cirugía, aplicación tratamiento oncológico adyuvante, corticoterapia y progresión de la enfermedad (resultados RMN). Este análisis previo se realiza con el objetivo de obtener información por si fuera necesaria la incorporación de la variable edad y/o nivel educativo en los modelos de regresión lineal múltiple como factor a controlar junto con las puntuaciones de cada prueba obtenidas en el primer momento de medida (previo a la cirugía).

Las Tablas II.24 y II.25 reflejan los resultados de estos análisis y como puede observarse, se han hallado diferencias significativas en la variable edad y nivel educativo de acuerdo al grado de malignidad del glioma y a la progresión de la enfermedad. Así, los pacientes con glioma de alto grado (III-IV) presentan una mayor edad ($t=3,64$; $p=0,001$) y un menor número de años de escolaridad ($t=3,60$; $p=0,001$) con respecto a aquellos individuos con un glioma de bajo grado (II). Del mismo modo, los individuos que en el momento de la valoración muestran una progresión o empeoramiento de la enfermedad tienen una mayor edad ($t=2,19$; $p=0,042$) y un menor nivel educativo ($t=-2,27$; $p=0,036$) frente a aquellos que muestran estabilidad de la enfermedad.

Tabla II.24. Factores moduladores del rendimiento neurocognitivo según edad

			Prueba Levene			
Factor modulador		Media (D.E.)	F	Sig.	t (gl)	Sig.
Grado de malignidad	Glioma alto grado (N= 22)	58,50 (10,09)	0,80	0,379	3,64 (27)	0,001**
	Glioma bajo grado (N= 7)	41,43 (13,02)				
Hemisferio afectado	Derecho (N=21)	53,67 (14,18)	6,83	0,015	1,10 (19,08)	0,283
	Izquierdo (N=7)	58,43 (7,93)				
Corticoterapia	No corticoides (N=17)	54,06 (11,35)	2,08	0,161	0,16 (27)	0,877
	Si corticoides (N= 12)	54,83 (11,30)				
Tratamiento oncológico adyuvante	Tratamiento oncológico (N=24)	55,17 (12,9)	0,06	0,81	0,70 (27)	0,848
	No tratamiento oncológico (N=5)	50,60 (14,05)				
Tipo de cirugía	Craneotomía convencional (N=18)	52,83 (12,63)	0,005	0,94	-0,82 (27)	0,421
	Craneotomía con mapeo intraoperatorio (N=11)	56,91 (13,70)				
Progresión enfermedad (resultados RM)	Progresión/recidiva (N= 7)	60,86 (7,99)	3,68	0,071	2,19 (18)	0,042*
	No progresión (N=13)	48,46 (13,65)				

Por lo tanto, estos datos deben ser considerados para la ejecución de los modelos de regresión lineal; de tal forma que al analizar el papel del grado de malignidad del glioma y de la progresión de la enfermedad además del incluirse el rendimiento neurocognitivo del primer momento de medida, también lo harán la variable edad y los años de escolaridad.

Tabla II.25. Factores moduladores del rendimiento neurocognitivo según años de estudios

			Prueba Levene			
Factor modulador		Media (D.E.)	F	Sig.	t (gl)	Sig.
Grado de malignidad	Glioma alto grado (N= 22)	7,91 (3,42)	1,11	0,30	-3,60 (27)	0,001**
	Glioma bajo grado (N= 7)	13,43 (3,91)				
Hemisferio afectado	Derecho (N=21)	8,71 (4,57)	0,01	0,918	-0,35 (26)	0,729
	Izquierdo (N=7)	9,38 (4,31)				
Corticoterapia	No corticoides (N=17)	9,08 (4,17)	0,10	0,755	-0,17 (27)	0,869
	Si corticoides (N= 12)	9,35 (4,39)				
Tratamiento oncológico adyuvante	Tratamiento oncológico (N=24)	8,71 (4,29)	0,69	0,415	1,52 (27)	0,139
	No tratamiento oncológico (N=5)	11,80 (3,03)				
Tipo de cirugía	Craneotomía convencional (N=18)	8,56 (3,78)	1,88	0,182	-1,14 (27)	0,271
	Craneotomía con mapeo intraoperatorio (N=11)	10,36 (4,84)				
Situación enfermedad (resultados RM)	Progresión/recidiva (N= 7)	8,00 (2,08)	7,19	0,015	-2,27 (17,75)	0,036*
	No progresión (N=13)	11,38 (4,57)				

Para la variable tipo de tratamiento oncológico adyuvante no se pueden realizar este tipo de análisis que permiten valorar las diferencias en la edad y el nivel educativo. Por este motivo se incluirán ambos factores como variables a controlar en los modelos de regresión cuando se analice la presencia de diferencias en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico adyuvante.

4.5.3.a) Grado de malignidad del glioma

La Tabla II.26 resume los datos del modelo de regresión lineal del rendimiento neurocognitivo de los pacientes de acuerdo al grado de malignidad del glioma, tres meses después de la cirugía. Aunque en esta tabla no se refleja para poder reducir los resultados, se incluyó también la variable edad, nivel educativo y la puntuación en cada proceso del primer momento de medida para controlar su efecto en el rendimiento neurocognitivo. La información obtenida revela que el grado de malignidad del glioma explica la existencia de diferencias significativas en el funcionamiento de determinadas pruebas neurocognitivas tres meses después de la cirugía. De tal forma que los pacientes con gliomas de alto grado presentan un peor rendimiento en: reconocimiento visual de objetivos ($\beta = -0,24$; $t = -2,29$; $p = 0,031$); evocación categorial ($\beta = -0,3$; $t = -2,19$; $p = 0,05$), memoria verbal corto plazo con evocación libre ($\beta = -0,38$; $t = -2,24$; $p = 0,034$), así como en fluidez y generación de alternativas (FAS) ($\beta = -0,29$; $t = -2,31$; $p = 0,030$).

En último lugar, se observa una tendencia a la significación en diferentes tareas de atención selectiva, memoria verbal a corto plazo con evocación de claves, memoria verbal a largo plazo con evocación libre y memoria de trabajo, con un menor rendimiento de los pacientes con gliomas de alto grado frente a los de bajo grado (Tabla II.26).

Tabla II.26. Rendimiento cognitivo según grado de malignidad del glioma. 3 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	Glioma alto grado (N= 22)	11,41 (1,47)	-0,74	0,68	-0,23	-1,09	0,287
	Glioma bajo grado (N= 7)	12,43 (0,53)					
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	Glioma alto grado (N= 22)	11,41 (2,86)	-0,29	1,17	-0,04	-0,25	0,808
	Glioma bajo grado (N= 7)	15,13 (3,80)					
Atención selectiva (Test Campana)	Glioma alto grado (N= 22)	27,59 (6,32)	-5,19	2,69	-0,37	-1,93	0,066
	Glioma bajo grado (N= 7)	33,86 (1,46)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	Glioma alto grado (N= 22)	126,818 (106,44)	11,14	50,21	0,05	0,22	0,826
	Glioma bajo grado (N= 7)	47,000 (21,14)					
Atención alternante (TMT-B)	Glioma alto grado (N= 22)	277,04 (116,07)	19,91	51,25	0,07	0,39	0,701
	Glioma bajo grado (N= 7)	143,143 (115,15)					
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Glioma alto grado (N= 22)	9,23 (4,87)	-3,29	1,44	-0,24	-2,29	0,031*
	Glioma bajo grado (N= 7)	17,57 (3,31)					
Organización visual	Glioma alto grado (N= 22)	17,09 (6,62)	-1,23	1,81	-0,01	-0,68	0,502
	Glioma bajo grado (N= 7)	26,00 (2,08)					
Habilidades viso-constructivas	Glioma alto grado (N= 22)	25,23 (9,60)	1,77	4,19	0,09	0,42	0,675
	Glioma bajo grado (N= 7)	29,93 (5,51)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	Glioma alto grado (N= 22)	13,41 (6,31)	-7,26	3,623	-0,3	-2,00	0,05
	Glioma bajo grado (N= 7)	25,57 (10,16)					
Nominación verbal por confrontación	Glioma alto grado (N= 22)	45,18 (12,18)	-0,54	4,702	-0,02	-0,11	0,910
	Glioma bajo grado (N= 7)	56,86 (2,61)					
FUNCIONES MNÉSICAS							
Memoria verbal inmediata	Glioma alto grado (N= 22)	44,09 (17,05)	-8,76	7,38	-0,21	-1,19	0,247
	Glioma bajo grado (N= 7)	65,57 (7,37)					
Memoria corto plazo: evocación libre	Glioma alto grado (N= 22)	8,45 (4,46)	-4,15	1,85	-0,38	-2,24	0,034*
	Glioma bajo grado (N= 7)	14,57 (1,99)					
Memoria corto plazo: evocación claves	Glioma alto grado (N= 22)	9,68 (4,53)	-3,11	1,80	-0,29	-1,73	0,097
	Glioma bajo grado (N= 7)	15,00 (1,29)					
Memoria largo plazo: evocación libre	Glioma alto grado (N= 22)	8,86 (4,81)	-3,59	1,86	-0,32	-1,93	0,065
	Glioma bajo grado (N= 7)	14,14 (1,57)					
Memoria largo plazo: evocación claves	Glioma alto grado (N= 22)	9,86 (4,54)	-2,51	1,84	-0,25	-1,36	0,186
	Glioma bajo grado (N= 7)	14,43 (1,72)					
Reconocimiento verbal	Glioma alto grado (N= 22)	13,86 (3,15)	-0,30	1,42	-0,05	-0,21	0,833
	Glioma bajo grado (N= 7)	15,14 (1,46)					

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Memoria visual inmediata	Glioma alto grado (N= 22)	12,25 (6,02)	0,29	2,49	0,02	0,12	0,907
	Glioma bajo grado (N= 7)	19,07 (6,20)					
FUNCIONES EJECUTIVAS							
Control mental	Glioma alto grado (N= 22)	17,14 (6,69)	-2,65	2,86	-0,15	-0,93	0,363
	Glioma bajo grado (N= 7)	26,86 (6,04)					
Memoria trabajo	Glioma alto grado (N= 22)	4,77 (3,52)	-2,52	1,45	-0,26	-1,74	0,095
	Glioma bajo grado (N= 7)	10,86 (2,97)					
Planificación	Glioma alto grado (N= 22)	6,27 (5,61)	-2,70	2,93	-0,20	-0,92	0,365
	Glioma bajo grado (N= 7)	13,14 (3,48)					
Fluidez y generación de alternativas	Glioma alto grado (N= 22)	21,23 (11,23)	-10,34	4,47	-0,29	-2,31	0,030*
	Glioma bajo grado (N= 7)	44,14 (15,43)					

4.5.3.b) Hemisferio

A continuación se exponen los datos del modelo de regresión lineal del rendimiento neurocognitivo de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma (Tabla II.27). En este modelo se incluían la variable edad y las puntuaciones de cada proceso neurocognitivo relativas al primer momento de medida, con el objetivo de controlar su efecto. Los resultados obtenidos manifestaban la presencia de diferencias significativas en el funcionamiento neurocognitivo de determinados procesos de acuerdo al hemisferio afectado. Así, tres meses después de la cirugía los pacientes con afectación en hemisferio izquierdo presentaban un peor rendimiento en:

- Evocación categorial ($\beta = 0,28$; $t = 2,07$; $p = 0,049$).
- Tareas memoria: evocación verbal a corto plazo con claves ($\beta = 0,43$; $t = 3,00$; $p = 0,006$).
- Tareas ejecutivas: control mental ($\beta = 0,35$; $t = 2,81$; $p = 0,010$); memoria de trabajo ($\beta = -0,37$; $t = 3,23$; $p = 0,003$) y generación de alternativas ($\beta = 0,31$; $t = 3,34$; $p = 0,003$).

Como puede observarse en la Tabla II.27, para los procesos de memoria verbal (corto plazo con evocación libre y largo plazo con las dos formas de evocación) y nominación verbal por confrontación, se obtuvieron datos con tendencia a la significación estadística. Estos resultados

ponían de manifiesto un mejor funcionamiento en dichos procesos por parte de los pacientes con glioma ubicado en el hemisferio derecho. En contra de lo esperado las puntuaciones en la mayor parte de pruebas visuales (planificación, atención alternante, reconocimiento visual de objetos y habilidades viso-constructivas) fueron similares para pacientes con el tumor en el hemisferio derecho y en el izquierdo.

Otro dato de interés fue que la desviación estándar de la mayor parte de las puntuaciones neurocognitivas en pacientes con gliomas en el hemisferio izquierdo se igualó a la de los enfermos con afectación en el hemisferio derecho, excepto en los procesos de memoria verbal que se mantenía una mayor variabilidad de los participantes con afectación izquierda.

Tabla II.27. Rendimiento neurocognitivo según hemisferio. 3 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	Derecho (N=21)	11,57 (1,16)	0,328	0,55	0,11	0,59	0,560
	Izquierdo (N=7)	11,71 (1,98)					
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	Derecho (N=21)	12,61 (3,68)	2,06	1,02	0,26	2,02	0,054
	Izquierdo (N=7)	11,57 (2,99)					
Atención selectiva (Test Campana)	Izquierdo (N=7)	28,05 (6,83)	-1,53	2,50	-0,11	-0,61	0,545
	Derecho (N=21)	32,14 (2,54)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	Izquierdo (N=7)	99,57(99,84)	-50,62	44,27	-0,22	-1,14	0,264
	Derecho (N=21)	140,86 (101,40)					
Atención alternante (TMT-B)	Izquierdo (N=7)	250,95 (139,46)	20,741	45,44	0,07	0,46	0,652
	Derecho (N=21)	246,71 (74,99)					
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Derecho (N=21)	11,48 (6,33)	1,01	1,31	0,08	0,77	0,449
	Izquierdo (N=7)	10,43 (4,58)					
Organización visual	Derecho (N=21)	19,52 (7,16)	2,02	1,50	0,13	1,39	0,175
	Izquierdo (N=7)	17,57 (6,92)					
Habilidades viso-constructivas	Derecho (N=21)	26,07 (9,08)	2,16	3,28	0,11	0,66	0,515
	Izquierdo (N=7)	25,86 (9,00)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	Derecho (N=21)	18,24 (8,80)	5,70	2,75	0,28	2,07	0,049*
	Izquierdo (N=7)	11,14 (8,31)					
Nominación verbal por confrontación	Derecho (N=21)	50,14 (8,11)	6,92	3,47	0,26	1,99	0,057
	Izquierdo (N=7)	40,43 (18,27)					
FUNCIONES MNÉSICAS							

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Memoria verbal inmediata	Derecho (N=21)	52,05 (13,92)	5,64	5,86	0,14	0,96	0,345
	Izquierdo (N=7)	40,14 (26,54)					
Memoria corto plazo: evocación libre	Derecho (N=21)	10,81 (3,88)	2,76	1,50	0,25	1,85	0,077
	Izquierdo (N=7)	7,14 (6,67)					
Memoria corto plazo: evocación claves	Derecho (N=21)	12,10 (3,01)	4,55	1,52	0,43	3,00	0,006**
	Izquierdo (N=7)	7,43 (7,00)					
Memoria largo plazo: evocación libre	Derecho (N=21)	11,00 (3,56)	2,65	1,42	0,24	1,86	0,075
	Izquierdo (N=7)	7,14 (7,17)					
Memoria largo plazo: evocación claves	Derecho (N=21)	12,00 (2,79)	2,78	1,45	0,27	1,91	0,067
	Izquierdo (N=7)	7,71 (6,97)					
Reconocimiento verbal	Derecho (N=21)	14,38 (1,86)	1,06	1,09	0,16	0,97	0,343
	Izquierdo (N=7)	13,29 (5,02)					
Memoria visual inmediata	Derecho (N=21)	14,38 (7,24)	3,26	1,85	0,22	1,76	0,090
	Izquierdo (N=7)	11,29 (3,49)					
FUNCIONES EJECUTIVAS							
Control mental	Derecho (N=21)	20,19 (7,69)	6,06	2,16	0,35	2,81	0,010*
	Izquierdo (N=7)	16,14 (7,24)					
Memoria trabajo	Derecho (N=21)	6,86 (4,15)	3,58	1,11	0,37	3,23	0,003**
	Izquierdo (N=7)	3,86 (4,14)					
Planificación	Derecho (N=21)	7,90 (6,06)	0,40	2,20	0,03	0,18	0,857
	Izquierdo (N=7)	7,14 (5,90)					
Fluidez y generación de alternativas	Derecho (N=21)	29,90 (16,45)	11,32	3,39	0,31	3,34	0,003**
	Izquierdo (N=7)	16,14 (8,07)					

4.5.3.c) Corticoterapia

Bajo estas líneas se muestran los datos referentes al modelo de regresión lineal para el funcionamiento neurocognitivo de acuerdo al uso de corticoides tres meses después de la cirugía, la edad y al rendimiento en cada una de las funciones evaluadas en el primer momento de medida, para controlar el efecto de estas dos últimas variables. En la Tabla II.28 se incluyen los datos relativos al efecto de la corticoterapia en el rendimiento neurocognitivo de los participantes del Estudio II. Como puede evidenciarse esta variable explica diferencias significativas en el rendimiento de determinadas tareas, observándose una peor ejecución en los pacientes que reciben corticoterapia a los tres meses de la cirugía:

- Procesos atencionales: amplitud atencional ($\beta = -0,29$; $t = -2,29$; $p = 0,03$) y atención selectiva ($\beta = -0,38$; $t = -2,66$; $p = 0,013$).
- Reconocimiento visual de objetos y detalles ($\beta = -0,22$; $t = -2,50$; $p = 0,019$).
- Procesos ejecutivos: memoria de trabajo ($\beta = -0,30$; $t = -2,49$; $p = 0,020$) y generación de alternativas ($\beta = -0,21$; $t = -2,09$; $p = 0,046$).

En el resto de pruebas neurocognitivas se mostró la misma dirección en los resultados de los pacientes que recibían corticoides tres meses después de la exéresis quirúrgica e, incluso en algunos dominios se obtuvo una tendencia a la significación: orientación, procesos de memoria verbal y planificación.

Tabla II.28. Rendimiento neurocognitivo según corticoterapia. 3 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	No corticoides (N=17)	12,06 (0,90)	-0,79	0,44	-0,29	-1,82	0,080
	Si corticoides (N= 12)	11,08 (1,73)					
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	No corticoides (N=17)	12,65 (3,87)	-1,97	0,86	-0,29	-2,29	0,030*
	Si corticoides (N= 12)	11,83 (2,82)					
Atención selectiva (Test Campana)	No corticoides (N=17)	31,06 (4,10)	-4,73	1,77	-0,38	-2,66	0,013*
	Si corticoides (N= 12)	26,33 (7,60)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	No corticoides (N=17)	92,00 (78,37)	42,31	37,28	0,21	1,13	0,267
	Si corticoides (N= 12)	129,58 (122,93)					
Atención alternante (TMT-B)	No corticoides (N=17)	212,29 (103,43)	71,83	36,08	0,29	1,99	0,057
	Si corticoides (N= 12)	290,67 (144,63)					
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	No corticoides (N=17)	12,59 (5,72)	-2,53	1,01	-0,22	-2,50	0,019*
	Si corticoides (N= 12)	9,33 (5,52)					
Organización visual	No corticoides (N=17)	19,88 (7,26)	-1,19	1,25	-0,09	-0,95	0,350
	Si corticoides (N= 12)	18,33 (6,79)					
Habilidades viso-constructivas	No corticoides (N=17)	28,38 (7,75)	-4,03	2,69	-0,23	-1,50	0,146
	Si corticoides (N= 12)	23,50 (10,02)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	No corticoides (N=17)	17,88 (10,28)	-4,25	2,49	-0,24	-1,70	0,100
	Si corticoides (N= 12)	14,17 (6,41)					

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Nominación verbal por confrontación	No corticoides (N=17)	48,59 (14,04)	-4,60	3,05	-0,20	-1,51	0,143
	Si corticoides (N= 12)	47,17 (8,05)					
FUNCIONES MNÉSICAS							
Memoria verbal inmediata	No corticoides (N=17)	52,76 (18,52)	-5,51	4,85	-0,15	-1,14	0,266
	Si corticoides (N= 12)	44,33 (16,20)					
Memoria corto plazo: evocación libre	No corticoides (N=17)	10,82 (4,95)	-2,13	1,29	-0,22	-1,64	0,113
	Si corticoides (N= 12)	8,67 (4,42)					
Memoria corto plazo: evocación claves	No corticoides (N=17)	11,88 (4,81)	-2,70	1,41	-0,29	-1,91	0,067
	Si corticoides (N= 12)	9,67 (4,12)					
Memoria largo plazo: evocación libre	No corticoides (N=17)	10,82 (5,28)	-2,19	1,20	-0,23	-1,82	0,081
	Si corticoides (N= 12)	9,17 (4,09)					
Memoria largo plazo: evocación claves	No corticoides (N=17)	11,71 (4,55)	-2,00	1,21	-0,23	-1,65	0,111
	Si corticoides (N= 12)	9,92 (4,17)					
Reconocimiento verbal	No corticoides (N=17)	14,24 (3,47)	0,33	0,96	0,06	0,34	0,735
	Si corticoides (N= 12)	14,08 (1,83)					
Memoria visual inmediata	No corticoides (N=17)	15,41 (6,33)	-2,63	1,62	-0,20	-1,63	0,116
	Si corticoides (N= 12)	11,75 (6,78)					
FUNCIONES EJECUTIVAS							
Control mental	No corticoides (N=17)	20,65 (8,48)	-3,52	2,16	-0,23	-1,63	0,115
	Si corticoides (N= 12)	17,83 (6,42)					
Memoria trabajo	No corticoides (N=17)	6,88 (4,61)	-2,56	1,03	-0,30	-2,49	0,020*
	Si corticoides (N= 12)	5,33 (3,72)					
Planificación	No corticoides (N=17)	9,29 (5,36)	-3,477	1,83	-0,29	-1,90	0,069
	Si corticoides (N= 12)	6,00 (6,40)					
Fluidez y generación de alternativas	No corticoides (N=17)	29,06 (18,96)	-6,68	3,19	-0,21	-2,09	0,046*
	Si corticoides (N= 12)	23,50 (9,05)					

5.3.d) Progresión de la enfermedad (resultados de la RM)

Como se indica al principio de este apartado, el modelo de regresión lineal incluyo, además de la progresión de la enfermedad, el rendimiento neurocognitivo del primer momento de medida, la edad y el nivel educativo para controlar el efecto de estas tres variables. En la Tabla II.29 se resumen los datos relativos únicamente a la atención selectiva, ya que fue el único dominio en el que se alcanzó la significación estadística de acuerdo a la progresión de la enfermedad.

Tabla II.29. Rendimiento atención selectiva según progresión enfermedad. 3 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Atención selectiva (Test Campana)	Progresión/recidiva (N= 7)	27,43 (6,88)	-3,74	1,55	-0,32	-2,41	0,029*
	No progresión (N=13)	30,46 (4,89)					

Para el resto de procesos neurocognitivos, no se obtuvieron diferencias significativas en el rendimiento tres meses después de la cirugía de acuerdo a esta variable. Por lo tanto, se acepta de forma parcial la hipótesis de trabajo planteada al observarse que este factor predice un menor rendimiento en el proceso de atención selectiva, aunque no se cumple para el resto de dominios planteados (procesos de memoria verbal, velocidad del procesamiento de la información y funciones ejecutivas).

4.5.3.e) Varianza del rendimiento neurocognitivo a los tres meses de la cirugía en función de los factores médico-clínicos

Para los dominios neurocognitivos en los que se alcanzaron diferencias significativas de acuerdo a más de un factor médico-clínico se realizó análisis de regresión lineal por el método Stepwise. El objetivo de éste era determinar la varianza de los factores en cada proceso neurocognitivo y además se incluyeron como variables a controlar la edad, el nivel educativo y la puntuación neurocognitiva del momento de medida previo a la cirugía.

El modelo de regresión lineal para la variable dependiente atención selectiva se muestra en la Tabla II.30. En él se incluyeron como factores explicativos la toma de corticoides, edad, el nivel educativo y la progresión de la enfermedad (resultados de la RMN). Además, se introdujo como variables a controlar la puntuación de la prueba del momento previo a la cirugía. Los resultados indicaban que el rendimiento en atención selectiva pre-cirugía ($p=0,000$) y la toma de corticoides ($p=0,041$) definían más del 70% de la varianza de este proceso neurocognitivo

($R^2=0,764$), mientras que el resto de los factores se excluía del modelo y perdían la significación estadística (edad y progresión de la enfermedad).

Tabla II.30. Resumen del análisis de regresión para la atención selectiva a los 3 meses

Variables en la ecuación					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Atención selectiva pre-cirugía	0,74	0,11	0,81	6,89	0,000
Corticoterapia	-2,91	1,32	-0,26	-2,21	0,041
Constante	9,33	3,26		2,86	0,011
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Edad del paciente	0,17	1,19	0,25	0,29	0,70
Progresión enfermedad (resultado RMN)	-0,15	-1,28	0,22	-0,30	0,96
Nivel educativo	0,30	0,22	0,83	0,55	0,78

En la Tabla II.31 se reflejan los datos del modelo de regresión lineal para la variable dependiente reconocimiento de objetos y detalles. En él se incluyeron como factores explicativos la edad, el nivel educativo, grado de malignidad del glioma y la toma de corticoides. Además se consideró el rendimiento neurocognitivo en esta prueba en el momento de medida previo a la cirugía. Los resultados indicaron que la variable grado de malignidad ($p=0,008$) y la puntuación en la prueba del momento previo a la cirugía ($p=0,000$) explicaban el 81% de la varianza del proceso de reconocimiento de objetos y detalles a los tres meses ($R^2=0,812$). Por el contrario, las variables edad y toma de corticoides se excluyeron del modelo y perdieron la significación estadística.

Tabla II.31. Resumen del análisis de regresión para el reconocimiento visual de objetos/detalles a los 3 meses

Variables en la ecuación					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles pre-cirugía	0,67	0,09	0,73	7,59	0,000
Grado malignidad glioma	-3,70	1,28	-0,28	-2,89	0,008
Constante	6,49	1,76		3,69	0,001
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Edad del paciente	-0,15	-1,18	0,247	-0,23	0,44
Nivel educativo	-0,37	-0,24	0,815	-0,47	0,299
Corticoterapia	-0,16	-1,84	0,077	-0,35	0,90

En la Tabla II.32 se reflejan los datos del modelo de regresión lineal para la variable dependiente memoria de trabajo. En él se incluyeron como factores explicativos la toma de corticoides, la edad, el nivel educativo y el hemisferio afectado, además se consideró la puntuación de esta prueba en el primer momento de medida (previo a la cirugía). El análisis indicó que el rendimiento en esta prueba antes de la cirugía ($p=0,000$), el hemisferio afectado ($p=0,005$) y la toma de corticoides a los tres meses de la cirugía ($p=0,40$) explicaban el 73% de la varianza de este proceso a los tres meses de la cirugía ($R^2=0,729$), perdiéndose la significación para el resto de factores considerados.

Tabla II.32. Resumen del análisis de regresión para la memoria de trabajo a los 3 meses

Variables en la ecuación					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Memoria trabajo pre-cirugía	0,75	0,10	0,80	7,43	0,000
Corticoterapia	-2,01	0,93	-0,24	-2,17	0,040
Hemisferio afectado	3,22	1,05	0,33	3,10	0,005
Constante	19,26	2,52		7,65	0,000
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Edad del paciente	-0,21	-1,25	0,223	-0,25	0,41
Nivel educativo	-0,25	-1,43	0,166	-0,29	0,36

En la Tabla II.33 se observa la información del modelo para la variable dependiente fluidez y generación de alternativas, que consideró como factores explicativos el hemisferio afectado por el glioma, el grado de malignidad del mismo, edad, nivel educativo y la toma de corticoides. Como variable a controlar la puntuación en esta prueba neurocognitiva en el momento de medida previo a la cirugía. Los resultados indicaban que el rendimiento en fluidez y generación de alternativas pre-cirugía ($p=0,000$), el hemisferio ($p=0,014$), el grado de malignidad del glioma ($p=0,043$) definían más del 80% de la varianza de este proceso neurocognitivo ($R^2=0,814$), mientras que el resto de los factores se excluía del modelo y perdían la significación estadística (edad y toma de corticoides).

Tabla II.33. Resumen del análisis de regresión para la fluidez y generación de alternativas a los 3 meses

Variables en la ecuación					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Fluidez y generación de alternativas pre-cirugía	0,70	0,10	0,69	6,78	0,000
Hemisferio afectado	8,90	3,37	0,25	2,64	0,014
Grado malignidad glioma	-8,27	3,87	-0,23	-2,14	0,043
Constante	-4,23	8,91		-0,47	0,639
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Edad del paciente	-0,10	-0,83	0,416	-0,17	0,51
Corticoterapia	-0,11	-1,14	0,266	-0,23	0,82
Nivel educativo	0,15	0,10	0,92	0,21	0,40

4.5.3.f) Otros factores médico-clínicos

Los datos obtenidos mediante el modelo de regresión lineal informaron de la ausencia de diferencias en el rendimiento de los procesos neurocognitivos, de acuerdo a los factores: tipo de cirugía, aplicación ni el tipo de tratamientos oncológicos adyuvantes a los tres meses.

Por ello, se acepta la hipótesis nula que supone la ausencia de diferencias significativas tres meses después de la cirugía, en las medias relativas a procesos verbales de acuerdo al

procedimiento quirúrgico al que fueron sometidos los pacientes; así como en los dominios neurocognitivos de atención y memoria de acuerdo a la aplicación de tratamiento oncológico adyuvante en este momento de medida.

5. Conclusiones

Las principales características sociodemográficas de la muestra del Estudio II fueron similares a la muestra del momento previo a la cirugía, a pesar del elevado porcentaje de bajas (29,3%) que se produjeron en el segundo momento de medida, debido a tres principales causas: procedimiento quirúrgico con el único objetivo de obtención de tejido tumoral para alcanzar el diagnóstico histopatológico (biopsia estereotáctica), fallecimiento en las semanas posteriores a la exéresis quirúrgica de la lesión y deterioro neurológico que imposibilitó la realización de la valoración neuropsicológica.

En el Estudio II continúan predominando los varones (56,8%), mayores de 55 años y que en la mayoría de los casos se trata de personas casadas o con pareja estable. A nivel educativo, más del 60% tiene una educación comprendida entre los siete y doce años, mientras que el 21% no habían finalizado los estudios primarios. Un último dato sociodemográfico esperable indica que la totalidad de la muestra de este estudio estaba en situación de incapacidad laboral transitoria en el momento de la valoración.

A pesar de que más de un 29,3% de la muestra inicial no pudo participar en el Estudio II se mantienen las características médicas, de tal forma que los gliomas de alto grado eran los tumores más frecuentes (76%), y de entre ellos el glioblastoma multiforme constituía el 58,6% de toda la submuestra. De igual forma, la ubicación en el hemisferio derecho continuaba siendo la más frecuente (22 participantes) y al igual que en el lóbulo frontal en primer lugar (55,2%) y al temporal en segundo lugar (24,1%). A los tres meses de la cirugía, la mayoría de los pacientes (82,7%) recibieron tratamiento oncológico adyuvante después de la resección quirúrgica de la

lesión, de acuerdo al diagnóstico anatomopatológico, y como era de esperar el protocolo más aplicado fue el régimen Stupp en el 69% de los enfermos. Respecto al tratamiento de soporte, el 41,4% recibía corticoterapia a los tres meses de la cirugía y la muestra al completo tenía prescrito tratamiento antiepiléptico.

Los problemas específicos de la calidad de vida tres meses después de la cirugía continúan siendo similares a los aportados por Liu et al. (2009)^b, al mantenerse el malestar por la reducción en la vida familiar (65,5%), una moderada frustración al no poder realizar las actividades previas (65,4%) y la dificultad en la organización (44,7%) y expresión de pensamientos (41,5%). Un dato a considerar es el importante aumento del número de pacientes que indicaban problemas de visión asociados a la enfermedad (72,4%) tres meses después de la cirugía, a pesar de que únicamente en la muestra de este estudio hay un individuo con afectación en lóbulo occipital.

La comparación de la calidad de vida con las poblaciones de referencia pone de manifiesto que los pacientes con glioma a los tres meses de la cirugía tienen una peor calidad de vida en determinadas dimensiones y a nivel general. Algunos de los datos confirman parcialmente las hipótesis de trabajo propuestas al hallarse una menor calidad de vida a nivel funcional y general en la muestra del Estudio II frente a los pacientes oncológicos generales, resultado que no se reproduce para la dimensión emocional. Respecto a los valores referenciales de tumores cerebrales, los participantes del Estudio II muestran una peor calidad de vida en la dimensión física como era esperable, en las áreas familiar-social y funcional, así como una peor valoración global de la misma.

Cuando se analiza la evolución de la calidad de vida entre la medida previa a la confirmación histopatológica del glioma y tres meses después, los resultados obtenidos cumplen las hipótesis de forma parcial al producirse un empeoramiento en la dimensión física, tal y como indicaba Bampoe et al. (2000) y no haber cambios ni en la dimensión familiar-social ni en la calidad de vida global. Estos últimos datos son similares a los aportados por Jakola et al. (2011), que señalaron la ausencia de diferencias significativas en la calidad de vida global de los pacientes

con gliomas entre el momento previo a la cirugía y seis semanas después; aunque estos autores si observaron, al igual que en el presente estudio, menores puntuaciones en el momento posterior a la exéresis quirúrgica de la lesión. Por el contrario, no se alcanzan el resto de hipótesis planteadas ya que no se observa una mejoría ni en las dimensiones emocional y funcional y, en contra de lo esperado, se produce un empeoramiento en la dimensión específica de tumores cerebrales. En este sentido, tres meses después de la cirugía se evidencia un aumento del número de manifestaciones propias de los tumores cerebrales y un mayor malestar asociado a las mismas, ya que como se ha indicado previamente a los síntomas iniciales se unen los problemas de visión, las dificultades en la escritura o la imposibilidad de conducir en el momento que se realiza la valoración.

El estudio de los síntomas de ansiedad y depresión revela un menor porcentaje de casos clínicos tres meses después de la cirugía, respecto al momento previo a la resección quirúrgica del glioma. Estos resultados se reflejan en las diferencias halladas para los síntomas de ansiedad entre los dos momentos de medida, que en la línea de lo esperado los participantes del estudio presentan un menor número de síntomas tres meses después de la confirmación histológica del glioma. En este sentido son diferentes los autores (Anderson, Taylor & Witthle, 1999; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Mainio et al., 2003) que han observado una disminución significativa de la ansiedad después de la cirugía, que puede explicarse por la resolución del impacto emocional asociado a la sospecha de glioma y a la exéresis quirúrgica de la lesión, debida a una menor valoración subjetiva de amenaza por parte de los pacientes y una mejora aceptación de la enfermedad, los tratamientos y de los efectos secundarios. Para los síntomas de depresión se cumple la hipótesis propuesta al no producirse diferencias significativas entre la medida previa a la cirugía y aquella relativa a los tres meses después, a pesar de que en este segundo momento se obtiene un mayor número de síntomas. En la literatura científica (Litofsky et al., 2004; D'angelo et al., 2008; Rooney, Carson & Grant, 2011) se informa un mayor número de síntomas de depresión a lo largo del tiempo; sin embargo los resultados obtenidos en este estudio no se corroboran con

otras investigaciones, al no hallarse ningún estudio que analice la evolución de los mismos tres meses después de la cirugía.

Cuando se compara los síntomas de la muestra del Estudio II con la población oncológica de referencia, se advierte que no se alcanzan las hipótesis de trabajo planteadas. Así, los pacientes con gliomas muestran un menor número de síntomas de ansiedad en contra de lo esperado, y aunque refieren más síntomas de depresión respecto a la población oncológica de referencia, no se alcanza la significación estadística. Estos resultados son contrarios a los aportados por diferentes autores (Pelletier et al., 2002; Pace & Pompili, 2005; D'Angelo et al., 2008; Díaz et al., 2009), que indicaban que una mayor prevalencia de estos síntomas frente a otras localizaciones neoplásicas. Las limitaciones metodológicas de este estudio debidas principalmente al tamaño de la muestra, podrían explicar la ausencia de diferencias significativas en los síntomas de depresión; mientras que la menor frecuencia de los síntomas de ansiedad podría deberse a la falta de sensibilidad de la escala seleccionada para la identificación de estos problemas en los pacientes con gliomas.

Respecto a las variables neurocognitivas, tres meses después de la resección quirúrgica del glioma se continúa observando un menor rendimiento en la mayor parte de los procesos valorados por parte de los pacientes con gliomas, frente a los valores normativos. En dominios atencionales se obtienen resultados semejantes a la medida previa a la cirugía en amplitud atencional, al observarse un menor rendimiento en individuos con edades comprendidas entre los 35 y 65 años de edad y una tendencia a la significación ($p=0,099$) para aquellos pacientes con más de 66 años. En atención selectiva, de nuevo la muestra del Estudio II presenta puntuaciones inferiores frente al grupo de individuos sanos, que indican un peor rendimiento en este proceso neurocognitivo. Para la velocidad de procesamiento de la información y la atención alterante (valoradas ambas con el Trail Making Test), los pacientes menores de 45 años no muestran un peor funcionamiento respecto a sus valores de referencia, algo que si ocurría en la medida previa a la cirugía. Sin embargo, se observa una tendencia a la significación ($p=0,082$) en la atención

alternante con un menor rendimiento para aquellos pacientes con edades comprendidas entre los 35 y 44 años, frente a los valores normativos.

En relación a las habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, los datos obtenidos son semejantes a la medida previa a la resección quirúrgica del glioma, al hallarse puntuaciones inferiores a los valores referenciales para aquellos individuos con edades comprendidas entre 35 y 69 años en la prueba de figuras incompletas y para toda la submuestra en la copia de la figura compleja de Rey. Las habilidades lingüísticas son uno de los procesos que presenta una mayor variación a los tres meses de la cirugía frente a los resultados obtenidos en el momento previo a la misma. Así, tres meses después de la resección del glioma no se obtienen diferencias significativas en la prueba de evocación categorial entre ninguno de los grupos de edad y sus valores referenciales. Sin embargo, se observa una tendencia a la significación estadística ($p=0,087$) que señala un peor rendimiento en los participantes con edades entre los 57 y 65 años con un nivel educativo entre los 5 y 10 años de estudios, respecto a los valores normativos. Además en la tarea de nominación verbal por confrontación, se no se obtiene la significación estadística entre los individuos mayores de 70 años y sus valores referenciales, a pesar de que todos los participantes obtuvieron menores puntuaciones respecto a sus valores referenciales.

Otro de los cambios más relevantes hace referencia a los procesos mnésicos verbales, ya que tres meses después de la cirugía los participantes jóvenes, es decir aquellos con edades comprendidas entre los 27 y 44 años, mostraron un mejor rendimiento en todos los dominios respecto a sus valores de referencia, aunque no en todos se alcanzó la significación estadística. Para el resto de pacientes se observó un rendimiento similar a los valores normativos para todos los procesos implicados en memoria verbal, excepto una tendencia a la significación ($p=0,06$) en la tarea de recuerdo libre a largo plazo; que ponen de manifiesto un menor rendimiento de participantes con glioma mayores de 65 años. Estos resultados pueden explicarse por el efecto de la práctica, ya que la prueba aplicada carecía de forma alternativa en el momento de la valoración que para contrarrestar dicho efecto. Por el contrario, a los seis meses de la cirugía se mantuvo el

menor rendimiento significativo de los pacientes con glioma en procesos de memoria visual inmediata frente a los datos normativos.

En último lugar, el rendimiento en funciones ejecutivas de la muestra del Estudio II respecto a sus valores de referencia, es similar a la del Estudio I. En este sentido aquellos individuos con edades comprendidas entre los 55 y 73 años obtienen menores puntuaciones en control mental y se obtiene una tendencia a la significación ($p=0,065$), que refleja un peor rendimiento en este proceso para pacientes con edades entre los 35 y 54 años de edad. Para la memoria de trabajo el menor funcionamiento se produce en los participantes con edades entre los 35 y 73 años, que suponían más del 89% de la muestra del Estudio II. Para las habilidades de planificación se encuentra que los pacientes a los tres meses de la cirugía presentan una peor ejecución respecto al grupo de referencia de personas sanas y en generación de alternativas se mantienen las diferencias del momento a la cirugía (16-59 años con menos de 9 años de estudios).

Respecto al porcentaje de déficits clínicos en los dominios neurocognitivos tres meses después de la resección quirúrgica, los valores oscilan ampliamente de unos dominios a otros. Entre las funciones más afectadas se hallan algunos procesos atencionales (velocidad del procesamiento de la información y atención alternante) y la memoria visual, con valores de déficit clínico superiores al 60%. Por el contrario, los dominios neurocognitivos con menor porcentaje de deterioro hacen referencia al reconocimiento verbal (10,3%), la amplitud atencional (13,7%) y la evocación categorial (13,8%). A los tres meses de la cirugía se produjeron algunas variaciones en el porcentaje de déficits clínicos respecto al momento previo a la misma. Así, se evidenció una menor proporción de problemas clínicos en: amplitud atencional, organización visual, funciones lingüísticas, procesos de memoria verbal y habilidades de planificación. Por el contrario, se observó un aumento de los casos clínicos para procesos ejecutivos implicados en la capacidad de generación de alternativas, memoria de trabajo y control mental, así como en habilidades visoespaciales responsables del reconocimiento de objetos y detalles.

La comparación del rendimiento neurocognitivo entre la medida previa a la cirugía y la relativa a los tres meses se realiza de acuerdo al grado de malignidad del glioma con el objetivo de aportar una información más exhaustiva al respecto y así poder optimizar el conocimiento en esta materia. El dato más relevante para los pacientes con gliomas de bajo grado es la ausencia de cambios significativos en el rendimiento de los procesos neurocognitivos entre ambos momentos de medida. De esta forma no se cumplen las hipótesis de trabajo propuestas para los procesos ejecutivos, habilidades viso-constructivas y viso-espaciales, así como la memoria verbal, al esperarse un mejor rendimiento en los mismos tres meses después de la cirugía. Se considera necesario indicar que en dominios viso-espaciales y de memoria verbal sí que se observan mayores puntuaciones en las pruebas tres meses después de la cirugía, que quizá no alcanza la significación estadística por el reducido tamaño de la muestra ($N=9$). Por otro lado, el funcionamiento en dominios atencionales, funciones lingüísticas y memoria visual de los pacientes con glioma de bajo grado tres meses después de la exéresis quirúrgica es similar al momento previo a la misma, por lo que se aceptan las hipótesis de trabajo planteadas en las que se asume la ausencia de diferencias significativas.

Para pacientes con gliomas de alto grado se hallan los resultados esperados, al producirse un empeoramiento significativo a los tres meses de la cirugía en la velocidad del procesamiento de la información y en el proceso ejecutivo de generación de alternativas. Y aunque no alcanza la significación estadística ($p=0,069$), se observa que en este momento de medida se produce un empeoramiento en la atención alternante. En contra de lo esperado, este grupo de pacientes presenta un mejor rendimiento tres meses después de la cirugía en los dominios de memoria que únicamente alcanza la significación en el proceso de recuerdo visual inmediato. Para el resto de funciones neurocognitivas, el comportamiento de los procesos entre los dos momentos de medida es similar, sin obtenerse diferencias significativas entre la medida previa a la cirugía y la de tres meses después.

Estos datos están la línea de los resultados aportados por Talacchi et al. (2011) y Santini et al. (2012) que refieren un empeoramiento después de la cirugía en dominios atencionales (velocidad del procesamiento de la información y atención alternante), así como en fluidez y generación de alternativas y una mejoría en memoria visual. Sin embargo, estos autores no diferencian los cambios producidos en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo al tipo de glioma, lo que dificulta la generalización de los resultados.

Al igual que en el Estudio I, se analiza la relación entre las variables dependientes y los diferentes factores acreditados en la literatura científica. Respecto a la calidad de vida, el dato más relevante fue que tres meses después de la cirugía no se hallaron diferencias en este constructo (dimensiones y valoración global) de acuerdo a los diferentes factores evaluados. Estos resultados pueden deberse al reducido tamaño de la muestra, de tal forma que limita la consecución de una optima potencia estadística para poder comprobar las hipótesis planteadas en este sentido.

Sin embargo, se considera necesario destacar algunos de los datos obtenidos ya que son congruentes con los aportados por diferentes investigadores en este campo de conocimiento. Al contrario de lo observado en el primer momento de medida, las mujeres no mostraron una mayor calidad de vida en la dimensión funcional y la valoración global sobre este constructo fue similar de forma independiente al género de la submuestra. Estos resultados son similares a los referidos por un importante número de autores (Giovagnoli, 1999; Brown et al., 2005; Giovagnoli et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Budrukkar et al., 2009; Liu et al., 2009^b) cuya característica común con este estudio fue que las muestras de todas las investigaciones estaban constituidas únicamente por pacientes con gliomas. Por tanto, en pacientes con gliomas el género de la muestra parece no tener efecto en la calidad de vida de los mismos.

A pesar de observar una tendencia a la significación en la dimensión funcional de la calidad de vida de acuerdo al grado de malignidad del glioma ($p=0,09$), siendo menor en aquellos pacientes con gliomas de alto grado; los resultados indican la ausencia de diferencias de acuerdo

al grado de malignidad de la lesión. La congruencia de estos datos con los aportados por otros autores (Weitzner, Meyers & Byrne, 1996; Mainio et al., 2006; Janda et al., 2007), ponen de manifiesto la naturaleza subjetiva de este constructo, ya que un mayor número de síntomas o una mayor gravedad de la enfermedad no tienen que asociarse con una menor calidad de vida. Como señaló Cella (1998), este concepto engloba las valoraciones de cada individuo sobre su capacidad para mantener razonablemente las funciones físicas, psicológicas e intelectuales; así como la valoración del grado en que mantiene sus habilidades para participar en las actividades de su entorno.

Un dato no esperado fue la ausencia de diferencias significativas en la calidad de vida (global y en determinadas dimensiones) de acuerdo a la aplicación o no de tratamiento oncológico adyuvante tres meses después de la cirugía. La hipótesis inicial planteaba que aquellos enfermos sometidos a alguna modalidad de tratamiento presentarían una peor calidad de vida en las áreas física, funcional y específica de tumores cerebrales, así como en la valoración global. Se considera que algunos aspectos metodológicos han podido influir en los resultados hallados, de tal forma que el número de pacientes que no recibía tratamiento oncológico adyuvante en el Estudio II se limitó a cinco, lo que restringe la potencia estadística de los análisis. Otro de los factores que puede influir es que dos de los pacientes sin tratamiento oncológico a los tres meses, no lo habían recibido por la presencia de complicaciones sistémicas, que se habían resuelto tres semanas antes del segundo momento de medida. De esta forma, dichas complicaciones podrían generar manifestaciones que afectarán a la calidad de vida a los tres meses de igual manera que los efectos inmediatos de los tratamientos oncológicos. Un último aspecto a considerar es la variabilidad de en el régimen de estrategias terapéuticas adyuvantes, que responde a las decisiones clínicas discernidas en el Comité de Neuro-oncología del Hospital Clínico San Carlos. Dicha heterogeneidad en los tratamientos puede interferir en los resultados obtenidos y ser la responsable de la ausencia de diferencias significativas en la calidad de vida a los tres meses de la cirugía. Este último dato es corroborado al obtenerse una valoración similar en la calidad de vida

global y en cada dimensión por parte pacientes que recibían tratamiento oncológico en régimen Stupp frente al resto de modalidades terapéuticas, agrupadas en un único grupo para poder realizar los análisis estadísticos.

Otro de los resultados relevantes es la ausencia de diferencias en la calidad de vida, ni en la valoración total ni en ninguna de sus dimensiones, de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas tres meses después de la cirugía. Estos datos son contrarios a los hallados en el primer momento de medida y los referidos por algunos autores (Klein et al., 2001; Klein et al., 2003; Schimender et al., 2003; Liu et al., 2009^a), que consideraban estos síntomas como uno de los aspectos más relevantes de la calidad de vida.

En la actualidad existe consenso por parte de todos los autores que la progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, es una de las variables que más determinan la calidad de vida de estos pacientes. En contra de lo esperado en este estudio no se alcanzaron estos datos, al no hallarse diferencias significativas en la calidad de vida ni global ni en las dimensiones de acuerdo a la presencia de progresión de enfermedad. Sin embargo, el reducido tamaño de la muestra del Estudio II podría explicar estos resultados ya que observan menores puntuaciones en la calidad de vida global y en las dimensiones, incluso en el área familiar-social se obtuvo una tendencia a la significación ($p=0,09$).

Un último factor a considerar es el hemisferio afectado al no obtenerse diferencias en la calidad de vida de acuerdo a éste. La hipótesis planteada en el segundo estudio indicaba que aquellos pacientes con afectación en el hemisferio derecho presentarían una menor calidad de vida global, mientras que aquellos con el glioma ubicado en el hemisferio izquierdo obtendrían más síntomas específicos del glioma. No obstante, la ausencia de diferencias estadísticas en la calidad de vida de acuerdo al hemisferio afectado puede explicarse tal y como indicaron Cheng, Zhang & Liu (2009) y Yavas et al. (2011) porque la ubicación del glioma en uno u otro se asocia con diferentes problemas que pueden afectar de igual modo a la calidad de vida. Otra posible causa de la falta de diferenciación es que los hemisferios cerebrales no son factores suficientes

para explicar la variabilidad en la calidad de vida de los pacientes, sino que deben considerarse junto con los lóbulos en los que se ubica el glioma.

Entre los factores que se asocian con un mayor número de síntomas de ansiedad y depresión, cabe destacar que tres meses después de la cirugía no se alcanza la significación de acuerdo al grado de malignidad del glioma, observada antes de la exéresis quirúrgica, y se hallan nuevas diferencias de acuerdo a dos nuevos factores: historia psicopatológica previa y progresión de la enfermedad informada mediante RMN. Una vez disminuido el impacto emocional por el diagnóstico del tumor cerebral, la historia psicopatológica vuelve a ejercer un papel determinante en la presencia de síntomas de ansiedad y depresión. Así, tres meses después de la cirugía aquellos pacientes con historia psicopatológica previa al glioma presentaban más síntomas de depresión, en concordancia con los datos aportados por diferentes autores (Mainio et al., 2005^b; Arnold et al., 2008; D'Angelo et al., 2008; Rooney, Carson & Grant, 2011). Del mismo modo, aquellos enfermos con progresión del glioma en el segundo momento de medida, informada mediante prueba de neuroimagen, manifestaban un mayor número de síntomas de ansiedad, que pueden explicarse por la valoración de amenaza que la persona realiza ante la vivencia de un empeoramiento de la enfermedad. Por otro lado, la falta de diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo a determinados factores está en la misma línea que los datos aportados por Rooney, Carson & Grant (2011) en uno de los estudios de revisión más extensos sobre el tema. Así, estos autores señalaron que el género de la muestra, la naturaleza histológica de la lesión, la aplicación de tratamiento oncológico adyuvante o la lateralidad de la misma no mostraban una clara relación con los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes con gliomas.

Respecto a las variables neurocognitivas, tres meses después de la cirugía se halla un mayor número de factores relacionados con la enfermedad que influyen de forma significativa en el rendimiento neurocognitivo de estos pacientes. En este sentido, se obtienen los datos esperados que ponen de manifiesto una peor ejecución en pacientes con gliomas de alto grado

para diferentes procesos: reconocimiento visual de objetivos; capacidad lingüística de evocación categorial, con una significación ajustada; memoria verbal a corto plazo (evocación libre) y procesos ejecutivos de fluidez y generación de alternativas.

Además se observa una tendencia a la significación para la atención alternante ($p=0,066$), determinados procesos mnésicos (memoria corto plazo mediante evocación claves y memoria largo plazo evocación libre), así como en memoria de trabajo ($p=0,095$). A pesar de hallar diferencias en el rendimiento de acuerdo al grado de malignidad del tumor, los datos no son semejantes a los aportados por otros autores que referían una peor ejecución de los pacientes con glioma de alto grado en memoria visual (Miotto et al., 2011) o en atención alternante (Meyers et al., 2000). La falta de consideración de aquellas variables que podrían interferir en el rendimiento neurocognitivo, la elección de instrumentos psicométricos distintos o que el momento de la valoración no fuera el mismo que en este estudio, pueden ser algunas de las causas de la falta de acuerdo en los procesos afectados.

Estos datos ponen de manifiesto que una vez transcurrido un tiempo de la cirugía, el grado de histología de la lesión tiene relación con el rendimiento neurocognitivo, de tal forma que los pacientes con gliomas más agresivos (grado III-IV) presentan más problemas en el mismo, controlando el efecto de la edad y los años de escolaridad. Incluso para los procesos de reconocimiento de objetos y la fluidez y generación de alternativas este factor es uno de los que explica la varianza en el funcionamiento de ambos, excluyendo variables como la edad de la muestra. Sin embargo, el limitado tamaño de la muestra no permite determinar con un mayor rigor metodológico el papel en el rendimiento neurocognitivo de otros factores asociados a la naturaleza histológica de la lesión, como por ejemplo el mayor número de síntomas en pacientes con gliomas de alto grado o la aplicación de tratamientos oncológicos con mayor toxicidad.

El hemisferio afectado es otra de las variables que parece influir en el rendimiento neurocognitivo tres meses después de la cirugía, aunque los resultados no son los esperados para todos los procesos valorados. En primer lugar, los pacientes con afectación en hemisferio

izquierdo presentan un peor funcionamiento en los procesos verbales, aunque no se alcanzó significación estadística en todos ellos; y en contra de lo esperado, se observa que estos pacientes tienen un rendimiento menor en la amplitud atencional y en determinados procesos ejecutivos (control mental y memoria de trabajo). Los dominios verbales afectados por la ubicación del glioma en el hemisferio izquierdo son: evocación categorial, memoria corto plazo con evocación con claves, así como en fluidez y generación de alternativas. Para el resto de los procesos verbales se informa de una tendencia a la significación estadística, con valores que oscilaban entre $p=0,057$ y $p=0,077$, que señalaban un menor rendimiento de los pacientes con glioma en hemisferio izquierdo. Los datos que informan de la presencia de un menor rendimiento en procesos verbales asociado al hemisferio izquierdo son congruentes con los resultados aportados por diversos autores (Jurado et al., 1994; Hahn et al., 2003; Miotto et al., 2011). Respecto a los procesos ejecutivos se observa que la variable hemisferio es uno de los factores que alcanza mayor significación estadística y explica la varianza del rendimiento a los tres meses de la cirugía tanto de la memoria de trabajo como de la fluidez de alternativas.

En contra de lo esperado, todos los enfermos muestran un funcionamiento similar en habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, sin hallarse diferencias de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma. Sin embargo, diferentes autores han indicado la falta de diferencias en el rendimiento de estas funciones entre pacientes con tumores en hemisferio derecho e izquierdo después de la cirugía o los tratamientos oncológicos (Archibald et al., 1994; Meyers et al., 2000; Giovagnoli et al., 2005; Douw et al., 2009; Flechl et al., 2012).

Otro de los factores que afecta al rendimiento neurocognitivo de los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía es la administración de corticoterapia. Del mismo modo que indicaban Fietta et al. (2009) para población general, los enfermos con gliomas que reciben este tratamiento en el momento de la valoración exhiben un peor rendimiento en dominios atencionales (atención selectiva y amplitud atencional), e incluso este factor es uno de los que se incluyen en el modelo que explica la varianza del funcionamiento de atención selectiva a los tres

meses de la cirugía. Además en este estudio se observa que estos pacientes tienen un funcionamiento menor en determinados procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, así como fluidez y generación de alternativas) y en el reconocimiento visual de objetos. La afectación de esta última función puede explicarse por la implicación de diferentes dominios ejecutivos en el correcto desempeño de la prueba, tal y como indica el autor de la misma (Wechsler, 1997). Sin embargo, estos datos deben considerarse con cautela ya que el factor corticoterapia es excluido del modelo de regresión que determina el rendimiento en memoria de trabajo, fluidez y generación de alternativas, así como en reconocimiento de objetos y detalles. Estos resultados señalarían la existencia de otras variables con mayor fuerza en el funcionamiento de estos procesos o mediadoras del efecto, en la línea de los datos aportados por diversos autores (Klein et al., 2001; Bosma et al., 2007).

El último de los factores que influye en el rendimiento de algún dominio neurocognitivo es la progresión de la enfermedad, informada mediante RMN. La presencia de esta condición tres meses después de la cirugía influye de forma negativa en todos los procesos evaluados, obteniendo estos pacientes menores puntuaciones aunque se alcanza la significación estadística únicamente para el rendimiento en la atención selectiva. En los estudios revisados, los autores (Archibald et al., 1994; Meyers et al., 2000; Torres et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005; Bosma et al., 2007) indicaban un mayor número de funciones afectadas ante la progresión de la enfermedad, respecto a los resultados obtenidos en este estudio. Estas diferencias pueden deberse al limitado tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta el empeoramiento (menos de tres meses) frente a las otras investigaciones, cuyo tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la progresión es más largo por lo que puede interferir de forma más notoria en un mayor número de procesos neurocognitivos.

De acuerdo al cambio que se produce en la situación clínica de los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía, debido principalmente a la resección quirúrgica de la lesión y la administración de diferentes tratamientos oncológicos y de soporte, se analiza de nuevo la

relación entre las diferentes variables psicológicas. En primer lugar, se observa que tres meses después de la cirugía los síntomas de ansiedad correlacionan de forma negativa únicamente la dimensión emocional, mientras que los síntomas de depresión lo hacen en la misma dirección con todas las dimensiones, excepto con el área familiar-social, y con la calidad de vida global. Los datos obtenidos son similares a los resultados aportados en el Estudio I y corroboran la información aportada por otros autores (Giovagnoli, 1999; Giovagnoli et al., 2005; Liu et al., 2009^a; Mainio et al., 2006; Fox, Lyon & Farace, 2007; Janda et al., 2007). Los cambios producidos respecto al primer momento de medida podrían explicarse por el menor tamaño de la muestra de este segundo estudio, ya que sí se observa una tendencia a la significación en la relación entre síntomas de ansiedad y calidad de vida global ($p=0,055$) y síntomas de depresión y la dimensión familiar-social ($p=0,70$).

Respecto a la relación entre la calidad de vida y el rendimiento neurocognitivo, se producen ciertas modificaciones frente al primer estudio, aunque en líneas generales se mantiene la asociación entre el desempeño funcional de los pacientes (McDonald et al., 2005; Liu et al., 2009^a; Taphoorn, Sizoo & Bottomley, 2010), así como la valoración subjetiva de déficits de los pacientes y el rendimiento en varias pruebas neurocognitivas. De igual manera que en el momento previo a la cirugía, a los tres meses de la misma no se halla relación entre la calidad de vida de la dimensión física y de la emocional y el rendimiento en alguno de los procesos neurocognitivos.

De forma específica, la dimensión funcional de la calidad de vida al igual que en el primer estudio, correlaciona de forma directa con el dominio de orientación y con algunos de memoria verbal (inmediata y a corto plazo). Asimismo, aparecen nuevas correlaciones tres meses después de la cirugía entre esta dimensión con los siguientes procesos: a) velocidad del procesamiento de la información (relación inversa); b) memoria verbal a largo plazo (relación directa), y c) memoria de trabajo (relación directa). Como era de esperar, la calidad de vida específica de tumores cerebrales correlaciona con un amplio número de procesos neurocognitivos tres meses después

de la cirugía, de tal forma que una mayor valoración subjetiva de un menor número de síntomas específicos de estos tumores y del malestar relativo a estos, se asocia con un mejor rendimiento en: a) procesos de atencionales (orientación, velocidad del procesamiento de la información y atención alternante); b) habilidades viso-constructivas; c) funciones lingüísticas (ambos procesos valorados); d) todos los de memoria verbal, excepto en la prueba de reconocimiento, y en la mayoría de funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, así como fluidez y generación de alternativas).

En relación a la calidad de vida global, se producen cambios en su relación con el funcionamiento neurocognitivo respecto al primer estudio. Así, a los tres meses no se produjo una correlación de ésta con los procesos de organización visual, nominación verbal y los dominios de memoria. En orientación y atención, se observa un cambio ya que una mejor calidad de vida global no se asocia con una menor velocidad del procesamiento de la información pero si con una mejor ejecución en atención alternante; y se mantiene la relación positiva entre este constructo y orientación, así como con memoria de trabajo.

En último lugar, se analizan la relación entre los síntomas de ansiedad y depresión con el rendimiento neurocognitivo a los tres meses de la cirugía, los datos obtenidos son similares a los hallados en la medida previa a la misma y congruentes con los resultados aportados por otros investigadores (Irle et al., 1994; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Liu et al., 2009^a). De nuevo, no se halla relación entre los síntomas de ansiedad y el rendimiento en los diferentes procesos neurocognitivos valorados, considerándose que las causas que explican estos resultados son similares a las reflejadas en las conclusiones del primer estudio. Respecto a los síntomas de depresión, tres meses después de la cirugía se observa nuevamente una relación inversa entre algunos procesos neurocognitivos y los de síntomas de depresión. El dato más relevante en este sentido, es que a los tres meses de la cirugía no se obtuvo relación entre estas manifestaciones clínicas y el funcionamiento en todos los procesos de memoria verbal. Este resultado puede

deberse al efecto de práctica de la prueba que valora dichos procesos, ya que podría sesgar los datos obtenidos respecto a estos procesos, al carecer el test de prueba paralela.

Estudio III: Estudio de los cambios en calidad de vida, ansiedad, depresión y rendimiento neurocognitivo seis meses después de la cirugía en pacientes con gliomas.

1. Introducción

Los resultados hasta el momento indican que desde el momento previo a la cirugía, los pacientes de esta investigación muestran una peor calidad de vida en algunas dimensiones, principalmente la familiar-social y la funcional, respecto a las poblaciones de referencia. Cuando se analizan los cambios en la calidad de vida a lo largo del tiempo, se observa que los pacientes con glioma tres meses después de la cirugía presentan una peor calidad de vida en la dimensión física y en la específica para tumores cerebrales, lo que implica un mayor número de síntomas y malestar asociado a los mismos. Un dato a considerar es que la relación observada entre la calidad de vida y algunas de las variables citadas en la literatura, no se alcanza tres meses después de la misma, excepto para los síntomas de depresión y algunos dominios neurocognitivos.

Respecto a los síntomas de ansiedad y depresión, se evidencia una disminución de los casos clínicos a los tres meses de la cirugía respecto al momento de medida previo a la misma; así como un menor número de síntomas de ansiedad en pacientes con glioma frente a la población oncológica española, fundamentalmente en aquellos individuos con gliomas de bajo grado.

La evaluación de diferentes funciones neurocognitivas permite hallar un elevado porcentaje de déficits clínicos en los procesos valorados de forma previa a la cirugía que se mantiene tres meses después de la misma, con valores superiores al 85% en velocidad del procesamiento de la información y la atención alternante. Para pacientes con gliomas de alto grado se evidencia tres meses después de la cirugía una mejoría en memoria visual y un empeoramiento, tanto en los procesos de generación de alternativas, como en la velocidad procesamiento de la información. Por su parte, los pacientes con gliomas de bajo grado no presentan ningún cambio en el funcionamiento de los procesos neurocognitivos valorados antes y tres meses después de la cirugía.

Al contrario que los resultados del primer momento de medida, tres meses después de la cirugía se observa que determinados factores médico-clínicos influyen en el rendimiento de diversos procesos neurocognitivo, tales como reconocimiento visual de objetivos, memoria verbal a corto plazo, dominios atencionales o funciones ejecutivas. De esta forma, los enfermos con glioma de alto grado tienen un peor funcionamiento en reconocimiento visual de objetos, en memoria verbal a corto plazo, así como en fluidez y generación de alternativas, frente a aquellos pacientes con glioma de bajo grado. Además, la presencia de tumor en el hemisferio izquierdo indica un menor funcionamiento en evocación categorial, en memoria verbal a corto plazo o algunas tareas ejecutivas tres meses después de la cirugía. Y los pacientes que recibían tratamiento de corticoides en este momento de medida muestran una peor ejecución en dominios atencionales y ejecutivos, así como en el reconocimiento visual de objetos y detalles.

Llegados a este punto, se plantean diferentes cuestiones a responder respecto a la calidad de vida y el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con gliomas tras seis meses de la cirugía, coincidiendo que todos los participantes habían finalizado la radioterapia con un tiempo medio de 3 meses, lo que implica que se habrían resuelto los efectos más inmediatos de esta técnica. En este último momento de medida, los pacientes que reciben quimioterapia oral continúan con su administración, lo que permite valorar cómo pueden afectar a las variables psicológicas a estudio. Así, será necesario analizar la evolución de la calidad de vida, si se produce un mantenimiento en la misma durante el proceso de la enfermedad o, si por el contrario se producen cambios significativos en la valoración de la misma. Además, se valoran las posibles modificaciones producidas en las manifestaciones clínicas de ansiedad y depresión, así como en los déficits neurocognitivos seis meses después de la cirugía. Al igual que en los momentos anteriores se examina la correlación entre los diferentes factores socio-demográficos y médico-clínicos y las variables dependientes, así como las entre ellas para poder determinar así la existencia de cambios en estas relaciones en este momento de la enfermedad. En último lugar, se pretenden conocer el papel predictor de las variables psicológicas previas a la cirugía (ansiedad, depresión y

rendimiento neurocognitivo) en la calidad de vida los pacientes seis meses después del diagnóstico histopatológico de la lesión.

Para ello se evalúan nuevamente la calidad de vida, las síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento en un amplio número de funciones neurocognitivas que podrían estar afectadas en pacientes con gliomas seis meses después de la cirugía, que habían finalizado el tratamiento de radioterapia todos ellos y que en más del 80% estaban recibiendo tratamiento de quimioterapia en el momento de la valoración.

2. Objetivos específicos e hipótesis

1. Descripción de las características sociodemográficas, médicas, de calidad de vida (global y cada una de las dimensiones), de los síntomas de ansiedad y depresión, así como de un extenso número de dominios neurocognitivos (atención, habilidades viso-espaciales, memoria verbal y visual, lenguaje y funciones ejecutivas) seis meses después de la cirugía.
2. Establecer el porcentaje de pacientes con glioma que presentan síntomas clínicos de ansiedad y depresión, así como déficits clínicos en cada dominio neurocognitivo valorado seis meses después de la exéresis quirúrgica de la lesión.
3. Comparación de la calidad de vida (global y de cada dimensión) de los pacientes con glioma después de la cirugía, respecto a las poblaciones de referencia.

3.1. Población oncológica general de referencia

Hipótesis₁: A los seis meses de la cirugía se observan diferencias en la calidad de vida física, emocional y funcional, así como en la general entre los pacientes con glioma respecto a la población oncológica general de referencia.

- Corolario₁: Los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía tienen menor calidad de vida en las dimensiones física, emocional y funcional respecto a la población oncológica general de referencia.

- Corolario₂: Los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía tienen menor calidad de vida general (FACT-G) frente a la población oncológica general de referencia.

Hipótesis₀: Seis meses después de la cirugía no existen diferencias entre las puntuaciones de calidad de vida de los pacientes con glioma y la población de oncológica general de referencia.

3.2. Población tumores cerebrales primarios de referencia

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las puntuaciones de las dimensiones física y específica de la calidad de vida, así como en la valoración global entre los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía respecto a la población de tumores cerebrales de referencia.

- Corolario₁: A los seis meses de la cirugía, los pacientes con glioma tienen una peor calidad de vida física y específica respecto a la población de referencia de tumores cerebrales.
- Corolario₂: A los seis meses de la cirugía, los pacientes con glioma informan de una peor calidad de vida global frente a la población de referencia de tumores cerebrales.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre las puntuaciones de calidad de vida física, funcional, específica de tumores cerebrales, así como en la valoración global de los pacientes con glioma y la población de tumores cerebrales de referencia, a los seis meses de la cirugía.

Hipótesis₁: No se hallan diferencias en la calidad de las dimensiones familiar-social, emocional y funcional entre los pacientes con glioma respecto a la población de tumores cerebrales de referencia, a los seis meses de la cirugía.

Hipótesis₀: A los seis meses de la cirugía, existen diferencias en la calidad de vida de las dimensiones familiar-social, emocional y funcional entre los pacientes con glioma respecto a la población de tumores cerebrales de referencia.

4. Comparación de la calidad de vida (global y de cada dimensión) de los pacientes con glioma a lo largo de los tres momentos de medida: pre-cirugía, tres y seis meses después de la misma.

4.1. Comparación entre el primer y tercer momento de medida

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las dimensiones de la calidad de vida emocional, funcional, física y la específica de tumores cerebrales entre la medida previa a la cirugía y los seis meses después.

- Corolario₁: La calidad de vida en el área emocional y funcional es mayor a los seis meses de la cirugía, respecto al momento previo a la cirugía.
- Corolario₂: Los participantes del estudio presentan una menor calidad de vida en la dimensión física y específica de los tumores cerebrales a los seis meses frente a la medida previa a la cirugía.

Hipótesis ₀: No existen diferencias en las puntuaciones de estas dimensiones entre la medida previa a la cirugía y los seis meses.

4.2. Comparación entre el segundo y tercer momento de medida

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las dimensiones física y específica de tumores cerebrales, así como en la calidad de vida global entre la medida de los tres y los meses después de la cirugía.

- Corolario₁: La calidad de vida en el área física y específica de tumores cerebrales es menor a los seis meses de la cirugía frente a los tres meses después de la misma.
- Corolario₂: Los participantes del estudio muestran una peor calidad de vida global seis meses después de la cirugía, respecto a la medida de los tres meses.

Hipótesis ₀: No existen diferencias en las puntuaciones de estas dimensiones entre los dos momentos de medida (tres y seis meses después de la cirugía).

Hipótesis ₁: Para las dimensiones emocional, familiar-social y funcional de la calidad de vida no se hallan diferencias entre las medidas de los tres y seis meses después de la cirugía.

Hipótesis ₀: Existencia de diferencias en las puntuaciones de la dimensión emocional, familiar-social y funcional de la calidad de vida entre las medidas de los tres y seis meses después de la cirugía.

5. Comparación de los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes con glioma seis meses después de la confirmación histopatológica, respecto a la muestra oncológica general española.

Hipótesis₁: Se hallan diferencias en los síntomas de depresión entre pacientes con glioma y la población oncológica general a los seis meses después de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía muestran más sintomatología depresiva respecto a la población oncológica general en tratamiento adyuvante.

Hipótesis H_0 : No existen diferencias en la sintomatología de depresión entre los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía y los individuos con otras enfermedades oncológicas en tratamiento adyuvante.

Hipótesis H_1 : No se observan diferencias para la sintomatología de ansiedad entre los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía y la población oncológica general en tratamiento adyuvante.

Hipótesis H_0 : Existencia de diferencias en los síntomas de ansiedad entre pacientes con glioma seis meses después de la cirugía y la población oncológica en tratamiento adyuvante.

6. Comparación de los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes con glioma entre la medida de los seis meses, respecto a la medida pre-cirugía y tres meses después.

6.1. Comparación entre el primer y tercer momento de medida

Hipótesis H_1 : Se encuentran diferencias en los síntomas de ansiedad entre el momento previo a la cirugía respecto a los seis meses después de la misma.

- Corolario1: Los síntomas de ansiedad son menores seis meses después de la cirugía respecto al momento previo a la cirugía.

Hipótesis H_0 : No existen diferencias en los síntomas de ansiedad entre la medida previa a la cirugía y la de seis meses después.

Hipótesis H_1 : Se observan diferencias en los síntomas de depresión entre la medida pre-cirugía y los seis meses después.

- Corolario: Los pacientes con glioma muestran un mayor número de síntomas de depresión seis meses después de la cirugía, respecto a la medida pre-cirugía.

Hipótesis H_0 : No existen diferencias en los síntomas de depresión entre la medida previa a la cirugía y la de seis meses después.

6.2. Comparación entre el segundo y tercer momento de medida

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de ansiedad entre la medida de los tres y la de los seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Existencia de diferencias en los síntomas de ansiedad tres y seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₁: Se observan diferencias en los síntomas de depresión entre la medida de los tres y seis meses después de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con glioma muestran un mayor número de síntomas de depresión seis meses después de la cirugía, respecto a la medida de tres meses.

Hipótesis₀: No existen diferencias en los síntomas de depresión entre los dos momentos de medida.

7. Comparación del rendimiento en diferentes funciones neurocognitivas (atención, memoria verbal y visual, habilidades visoespaciales, lenguaje y funciones ejecutivas) de los pacientes con glioma respecto a su grupo normativo o los valores de referencia aportados por los autores de las pruebas, seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₁: Se observan diferencias significativas en alguna prueba cognitiva de atención, memoria verbal y visual, nominación, habilidades viso-espaciales y funciones ejecutivas entre los pacientes de este estudio y sus grupos normativos

- Corolario₁: Los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía muestran menores puntuaciones en las pruebas de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante) respecto a los valores de referencia.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma a los seis meses de la cirugía presentan menores puntuaciones en el reconocimiento visual y distinción de detalles.
- Corolario₃: Los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía obtienen un menor rendimiento en el proceso de nominación verbal, respecto a los valores normativos.

- Corolario₄: Los pacientes con glioma a los seis meses de la cirugía presentan menores puntuaciones en los procesos de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento) respecto a los valores normativos.
- Corolario₅: Los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía obtienen menores puntuaciones en los procesos de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) respecto a los valores referenciales.
- Corolario₆: Los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía exhiben menores puntuaciones en procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), respecto a los valores de referencia.

Hipótesis₀: No existen diferencias significativas para ninguno de los procesos señalados entre los pacientes seis meses después de la cirugía y sus valores referenciales.

8. Comparación del rendimiento en diferentes funciones neurocognitivas (atención, memoria verbal y visual, habilidades visoespaciales, lenguaje y funciones ejecutivas) de los pacientes con gliomas entre la medida de los seis meses, con respecto a la previa a la cirugía y tres meses después.

8.1. Comparación entre el primer y tercer momento de medida en gliomas de bajo grado

Hipótesis₁: En pacientes con gliomas de bajo grado se encuentran diferencias en los dominios neurocognitivos valorados, excepto en procesos atencionales, entre la medida previa a la cirugía y la de seis meses después.

- Corolario₁: Los pacientes con glioma de bajo grado obtienen puntuaciones más elevadas en los procesos de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento) seis meses después de la cirugía, respecto al momento previo a la cirugía.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma de bajo grado exhiben mayores puntuaciones en procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) seis meses después de la cirugía, respecto a la medida pre-cirugía.

- Corolario₃: Los pacientes con glioma de bajo grado presentan puntuaciones más elevadas en las pruebas de habilidades viso-espaciales y viso-constructivas (reconocimiento visual de objetos, organización visual, habilidades viso-constructivas) seis meses después de la cirugía frente a la medida pre-cirugía.
- Corolario₄: Los pacientes con glioma de bajo grado exhiben mayores puntuaciones en procesos lingüísticos (nominación y evocación categorial) seis meses después de la cirugía, respecto a la medidas de pre-cirugía.
- Corolario₅: Los pacientes con glioma de bajo grado presentan mayores puntuaciones en los procesos de memoria inmediata visual seis meses después de la cirugía frente a la medida pre-cirugía.

Hipótesis₀: No existen diferencias en los procesos neurcognitivos indicados entre la medida pre-cirugía y la de seis meses después para pacientes con gliomas de bajo grado.

8.2. Comparación entre el segundo y tercer momento de medida en gliomas de bajo grado

Hipótesis₁: En pacientes con gliomas de bajo grado no se hallan diferencias en el rendimiento de los diferentes dominios neurocognitivos entre los tres y los seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Existen diferencias en los procesos neurcognitivos indicados entre la medida de tres meses y la de seis meses después de la cirugía, para pacientes con gliomas de bajo grado.

8.3. Comparación entre los tres momentos de medida en gliomas de alto grado

Hipótesis₁: En pacientes con gliomas de alto grado se observan diferencias entre la medida previa a la cirugía, los tres y los seis meses, para los procesos atencionales y ejecutivos.

- Corolario₁: Los pacientes con glioma de alto grado muestran puntuaciones menores en procesos de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante) seis meses después de la cirugía, respecto a la medida previa a la cirugía y tres meses después.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma de alto grado muestran puntuaciones menores en procesos ejecutivos (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) seis meses después de la cirugía frente a respecto a las medidas de pre-cirugía y tres meses después de la misma.

Hipótesis₀: No existen diferencias en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas indicadas entre los momentos de medida pre-cirugía, tres y seis meses después en pacientes con gliomas de alto grado

Hipótesis₁: En pacientes con gliomas de alto grado se observan diferencias entre el momento previo a la cirugía y seis meses después de la misma para los procesos mnésicos.

- Corolario₁: Los pacientes con glioma de alto grado muestran puntuaciones menores en procesos de memoria verbal y visual seis meses después de la cirugía frente al momento previo a la misma.

Hipótesis₀: No se hallan diferencias en el rendimiento de las pruebas de memoria (verbal y visual) entre la medida previa a la cirugía y la de seis meses después para pacientes con gliomas de alto grado.

Hipótesis₁: No se encuentran diferencias en el rendimiento de las pruebas neurocognitivas de habilidades viso-espaciales y funciones lingüísticas, entre los momentos de medida pre-cirugía, tres y seis meses después para pacientes con gliomas de alto grado.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en el rendimiento de las pruebas neurocognitivas de habilidades viso-espaciales y en funciones lingüísticas, entre los momentos de medida pre-cirugía, tres y seis meses después para pacientes con gliomas de alto grado.

9. Determinar la existencia y la naturaleza de la relación entre las variables de calidad de vida, neurocognitivas, síntomas de ansiedad y depresión con diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos, en pacientes con glioma seis meses después de la cirugía.

9.1. Relación con la calidad de vida

9.1.a) Género de los pacientes:

Hipótesis₁: No se hallan de diferencias en la calidad de vida global seis meses después de la cirugía según el género.

Hipótesis₀: Se observan diferencias en la calidad de vida de acuerdo al género de la muestra seis meses después de la cirugía.

9.1.b) Grado de malignidad del glioma

Hipótesis₁: Se observan diferencias en las dimensiones familiar-social, emocional, funcional y específica para tumores cerebrales de la calidad de vida, así como la valoración global, de acuerdo al grado de malignidad del glioma a los seis meses de la cirugía.

- Corolario₁: A los seis meses de la cirugía, los pacientes con glioma de bajo grado alcanzan una mayor calidad de vida en dimensiones familiar-social, emocional, funcional y específica para tumores cerebrales frente a aquellos con glioma de alto grado.
- Corolario₂: A los seis meses de la cirugía, los pacientes con glioma de bajo grado presentan una mejor calidad de vida global, con respecto a aquellos con glioma de alto grado.

Hipótesis₀: No existen diferencias en la calidad de vida (global y dimensiones familiar-social, emocional, funcional y específica) entre los pacientes con glioma de alto y bajo grado de malignidad seis meses después de la cirugía.

9.1.c) Lateralidad

Hipótesis₁: Se encuentran diferencias en la calidad de vida global seis meses después de la cirugía de los pacientes con gliomas de acuerdo al hemisferio afectado por el tumor.

- Corolario₁: Los pacientes con glioma en hemisferio derecho obtienen una menor calidad de vida global a los seis meses, respecto a aquellos con el tumor en el hemisferio izquierdo.
- Corolario₂: Los pacientes con glioma en hemisferio izquierdo muestran una menor calidad de vida en la dimensión específica seis meses después de la cirugía, respecto a aquellos con el tumor en el hemisferio derecho.

Hipótesis₀: No existen diferencias en la calidad de vida total de acuerdo al hemisferio.

9.1.d) Crisis epilépticas

Hipótesis₁: Se presentan diferencias en la calidad de vida de los pacientes con gliomas de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas seis meses después de la cirugía.

- Corolario: Los enfermos con crisis epilépticas seis meses después de la cirugía tienen una menor calidad de vida global, respecto a aquellos sin crisis epilépticas.

Hipótesis₀: No existen diferencias entre la calidad de vida global de acuerdo a la presencia de crisis epilépticas seis meses después de la cirugía.

9.1.e) Tipo de cirugía

Hipótesis₁: Se observan diferencias en la calidad de vida (global y dimensión específica) a los seis meses entre los pacientes sometidos a cirugía convencional frente a aquellos que se sometieron a mapeo intraoperatorio.

- Corolario₁: Los pacientes sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección del glioma presentan mejor calidad de vida global a los seis meses de la cirugía, frente a aquellos que no.
- Corolario₂: Los pacientes sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección del glioma muestran una mayor calidad de vida en la dimensión específica de tumores cerebrales seis meses después de la cirugía, con respecto a aquellos que no.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en la calidad de vida (global y dimensión específica) seis meses después de la cirugía de acuerdo al procedimiento quirúrgico aplicado.

Hipótesis₁: No se encuentran diferencias en las dimensiones física, familiar-social, emocional y funcional de la calidad de vida seis meses después de la cirugía, de acuerdo al procedimiento quirúrgico aplicado.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en las dimensiones física, familiar-social, emocional y funcional de la calidad de vida seis meses después de la cirugía, de acuerdo al procedimiento quirúrgico aplicado.

9.1.f) Tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: Se observan diferencias en la calidad de vida (global y en alguna dimensión) entre los pacientes que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes seis meses después de la cirugía frente a aquellos que no.

- Corolario₁: Los pacientes que reciben tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses muestran una peor calidad de vida en las dimensiones física, funcional y específica de tumores cerebrales, frente a los que no están en tratamiento en este momento.
- Corolario₂: Los pacientes que reciben tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses muestran una peor calidad de vida global frente a los que no están en tratamiento en este momento.

Hipótesis₀: No se obtienen diferencias significativas en la calidad de vida global ni en las dimensiones física, funcional y específica de tumores cerebrales entre los pacientes que reciben tratamiento oncológico adyuvante seis meses después de la cirugía, frente a los que no lo reciben.

Hipótesis₁: No se presentan diferencias en la calidad de vida emocional y familiar-social entre los pacientes que reciben tratamiento oncológico adyuvante y los que no lo reciben seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Se observan diferencias en la dimensión emocional y familiar social en función de la aplicación o no de tratamiento oncológico adyuvante seis meses después de la cirugía.

9.1.g) Tipo de tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: No se observan diferencias en la calidad de vida (global y en cada dimensión) entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Se obtienen diferencias significativas en la calidad de vida global o en alguna de las dimensiones entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses de la cirugía.

9.1.h) Corticoterapia

Hipótesis₁: Se descubren diferencias en la calidad de vida (global y dimensión física, emocional y específica) entre los pacientes que recibían este tratamiento seis meses después de la cirugía, respecto a los que no.

- Corolario₁: Los pacientes que recibían el tratamiento de corticoides seis meses después de la cirugía tienen una peor calidad de vida global, frente a aquellos que no.
- Corolario₂: Los pacientes en tratamiento de corticoterapia a los seis meses de la cirugía presentan menor calidad de vida en las dimensiones física, emocional y específica de tumores cerebrales, con respecto a los enfermos que no reciben este tratamiento.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias estadísticas en la calidad de vida (global y en las dimensiones física, emocional y específica) seis meses después de la cirugía de acuerdo al tratamiento de corticoterapia.

9.1.i) Progresión de la enfermedad (resultados de la RMN)

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en la calidad de vida (global y cada dimensión) en función de la variable progresión de la enfermedad seis meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Los pacientes que manifiesten progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, a los seis meses de la cirugía obtienen peor calidad de vida global.
- Corolario₂: Los pacientes con progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, a los seis meses muestran una menor calidad de vida en cada una de las dimensiones.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en la calidad de vida de acuerdo a la variable progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, seis meses después de la cirugía.

9.1.j) Sintomatología depresiva

Hipótesis₁: Se observa relación inversa entre la calidad de vida (global y cada dimensión) con los síntomas de depresión seis meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Una mayor calidad de vida global se asocia con un menor número de síntomas de depresión seis meses después de la cirugía.
- Corolario₂: Mejor calidad de vida en cada dimensión de la calidad de vida se asocia con un menor número de síntomas de depresión seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de correlación inversa entre la calidad de vida (global y dimensiones) y los síntomas depresivos seis meses después de la cirugía.

9.1.k) Sintomatología de ansiedad

Hipótesis₁: Se halla una relación inversa entre la calidad de vida (global y cada dimensión) y los síntomas de ansiedad seis meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Una mayor puntuación en la calidad de vida global se asocia con un menor número de síntomas de ansiedad seis meses después de la cirugía.
- Corolario₂: Mejor calidad de vida en las dimensiones emocional y específica de los tumores cerebrales correlacionan con menos síntomas de ansiedad seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de correlación inversa entre la calidad de vida (global y cada dimensión) y los síntomas de ansiedad seis meses después de la cirugía.

9.1.l) Rendimiento neurocognitivo

Hipótesis₁: Se observa una relación directa entre la calidad de vida (global y cada dimensión) y el rendimiento en los dominios neurocognitivos seis meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Una mayor calidad de vida global seis meses después de la cirugía se asocia con un mejor rendimiento en la atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria

a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), así como con funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas).

- Corolario₂: Mayor calidad de vida en las dimensiones funcional, emocional y/o específica de tumores cerebrales seis meses después de la cirugía se relaciona con un mejor rendimiento en atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), habilidades visoespaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), así como con funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas).

Hipótesis₀: No existe relación entre la calidad de vida (total y/o de sus dimensiones) y el rendimiento en pruebas neurocognitivas seis meses después de la cirugía.

9.2. Relación con los síntomas de ansiedad y depresión

9.2.a) Género de los pacientes

Hipótesis₁: Se hallan de diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión según el género seis meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Las mujeres presentan más síntomas de ansiedad, con respecto a los hombres seis meses después de la cirugía.
- Corolario₂: Las mujeres muestran más síntomas de depresión frente a los hombres seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: No existen diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo al género seis meses después de la cirugía.

9.2.b) Historia psicopatológica previa

Hipótesis₁: A los seis meses de la cirugía, se muestran diferencias en los síntomas de ansiedad y de depresión en función a la presencia de antecedentes psicopatológicos previos.

- Corolario₁: Los pacientes con historia psicopatológica previa presentan más síntomas de ansiedad a los seis meses de la cirugía, respecto a aquellos que no la tienen.
- Corolario₂: Los pacientes con historia psicopatológica previa muestran más síntomas de depresión seis meses de la cirugía, respecto a aquellos que no la tienen.

Hipótesis₀: No se hallan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión seis meses después de la cirugía de acuerdo a la presencia de antecedentes psicopatológicos previos.

9.2.c) Grado de malignidad del glioma

Hipótesis₁: No se presentan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión seis meses después de la cirugía entre pacientes con gliomas de bajo y alto grado de malignidad

Hipótesis₀: Se observan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión seis meses después de la cirugía en función del grado de malignidad del glioma.

9.2.d) Lateralidad

Hipótesis₁: Se presentan diferencias en los síntomas de ansiedad a los seis meses de la cirugía en función del hemisferio afectado por el tumor.

- Corolario: Los pacientes con el glioma en hemisferio derecho exhiben más síntomas de ansiedad seis meses después de la cirugía, respecto a los que se ubican en hemisferio izquierdo.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en los síntomas de ansiedad seis meses después de la cirugía de acuerdo al hemisferio afectado.

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de depresión seis meses después de la cirugía, de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en los síntomas de depresión seis meses después de la cirugía, de acuerdo al hemisferio afectado por el glioma.

9.2.e) Tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre los pacientes que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes seis meses después de la cirugía frente a aquellos que no les reciben.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre los enfermos que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes y los que no seis meses después de la cirugía.

9.2.f) Tipo de tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: No se observan diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses de la cirugía.

Hipótesis₀: Se obtienen diferencias significativas en los síntomas de ansiedad y depresión entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses de la cirugía.

9.2.g) Corticoterapia

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo al uso de corticoides a los seis meses de la cirugía.

- Corolario₁: Los pacientes que están en tratamiento de corticoterapia muestran más síntomas de ansiedad seis meses después de la cirugía, respecto a aquellos que no la tienen.
- Corolario₂: Los pacientes que están en tratamiento de corticoterapia muestran más síntomas de depresión seis meses después de la cirugía, respecto a aquellos que no la tienen.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en los síntomas de ansiedad y/o depresión seis meses después de acuerdo a la presencia de antecedentes psicopatológicos previos.

9.2.h) Progresión de la enfermedad (resultados de la RMN)

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en los síntomas de depresión y ansiedad en función de la variable progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, seis meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Los pacientes que manifiesten progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, presentan un mayor número de síntomas de ansiedad a los seis meses de la cirugía.
- Corolario₂: Los pacientes con progresión de la enfermedad, informada mediante RMN, muestran más síntomas de depresión seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: Inexistencia de diferencias en los síntomas de ansiedad y/o depresión seis meses después de la cirugía de acuerdo a la variable progresión de la enfermedad, informada mediante RMN.

9.2.i) Rendimiento neurocognitivo

Hipótesis₁: Se observa una relación inversa entre los síntomas de ansiedad y depresión con el rendimiento en los dominios neurocognitivos, seis meses después de la cirugía.

- Corolario₁: Menos síntomas de depresión muestran relación con un mejor rendimiento en dominios de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual), de funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), y de funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) seis meses después de la cirugía.

- Corolario₂: Menos síntomas de ansiedad muestran correlación con un mejor rendimiento en dominios de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), de memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), de memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual), de funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), y de funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas) seis meses después de la cirugía.

Hipótesis₀: No existe relación entre los síntomas de ansiedad y/o depresión con el rendimiento en pruebas neurocognitivas a los seis meses de la cirugía.

9.3. Relación con el rendimiento neurocognitivo

9.3.a) Grado de malignidad

Hipótesis₁: Se alcanzan diferencias en el rendimiento de las pruebas de atención, lenguaje, habilidades viso-espaciales, viso-constructivas, memoria y funciones ejecutivas a los seis meses de la cirugía, de acuerdo al grado de malignidad del glioma.

- Corolario: Los pacientes con glioma de alto grado obtienen puntuaciones menores a los seis meses de la cirugía en las pruebas de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante), lenguaje (evocación categorial y nominación verbal), memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) y funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), con respecto a los pacientes con glioma de bajo grado.

Hipótesis₀: No existen diferencias en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas a los seis meses de acuerdo al grado de malignidad de la lesión.

9.3.b) Lateralidad

Hipótesis₁: Se evidencian diferencias en el funcionamiento de las pruebas neurocognitivas a los seis meses de la cirugía de acuerdo al hemisferio afectado por el tumor.

- Corolario₁: Los pacientes con afectación del hemisferio izquierdo muestran un peor rendimiento a los seis meses de la cirugía en memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal) y fluidez de alternativas, respecto a los pacientes con glioma en el hemisferio derecho.
- Corolario₂: Los enfermos con afectación en el hemisferio derecho presentan peor rendimiento a los seis meses de la cirugía en memoria visual (habilidades viso-constructivas y memoria inmediata visual) y habilidades viso-espaciales (reconocimiento visual de objetivos y organización visual), respecto a los pacientes con el glioma en el hemisferio izquierdo.

Hipótesis₀: No existen diferencias en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas a los seis meses de la cirugía en función del hemisferio afectado por el glioma.

9.3.c) Tipo de cirugía

Hipótesis₁: Se encuentran diferencias en el rendimiento de pruebas verbales seis meses después de la cirugía de acuerdo al tipo de cirugía aplicada.

- Corolario: Los pacientes con gliomas sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección del glioma obtienen mejor rendimiento a los seis meses en pruebas de dominios verbales (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal) y fluidez de alternativas, respecto aquellos que se sometieron a cirugía convencional.

Hipótesis₀: No se observan diferencias en las pruebas neurocognitivas verbales a los seis meses de acuerdo al tipo de cirugía.

9.3.d) Tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: Se observan diferencias en los dominios neurocognitivos de atención, memoria y funciones ejecutivas seis meses después de la cirugía entre los pacientes que reciben tratamientos oncológicos adyuvantes frente a aquellos que no reciben estos tratamientos.

- Corolario: Los pacientes con tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses de la cirugía obtienen un peor funcionamiento en dominios atencionales (amplitud atencional, velocidad del procesamiento información y atención alternante), procesos de memoria verbal y funciones ejecutivas, respecto aquellos que no reciben estos tratamientos en este momento de medida.

Hipótesis₀: No se observan diferencias en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo a la aplicación de tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses de la cirugía.

9.3.e) Tipo de tratamiento oncológico adyuvante

Hipótesis₁: Se obtienen diferencias en el rendimiento neurocognitivo de procesos atencionales y funciones ejecutivas de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico adyuvante recibido a los seis meses de la cirugía.

- Corolario: Los pacientes con tratamiento oncológico régimen Stupp presentan un peor funcionamiento en dominios atencionales (amplitud atencional, velocidad del procesamiento información y atención alternante) y funciones ejecutivas, respecto aquellos que reciben otras modalidades de tratamiento oncológico a los seis meses de la cirugía.

Hipótesis₀: No se observan diferencias en el rendimiento neurocognitivo de procesos atencionales y funciones ejecutivas entre los pacientes que reciben tratamiento régimen Stupp y aquellos con otras modalidades de tratamiento oncológico adyuvante a los seis meses de la cirugía.

9.3.f) Corticoterapia

Hipótesis₁: A los seis meses no existen diferencias en el rendimiento de las pruebas de atención (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información, atención selectiva y alternante) y memoria verbal (memoria inmediata, memoria a corto plazo

libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves y reconocimiento), entre los pacientes que están en tratamiento de corticoides, con respecto a los que no.

Hipótesis₀: Se hallan diferencias en los procesos neurocognitivos de atención y memoria a los seis meses de la cirugía de acuerdo a la aplicación de corticoterapia.

9.3.g) Progresión de la enfermedad (resultados de la RMN)

Hipótesis₁: Se hallan diferencias en el rendimiento de pruebas neurocognitivas de memoria, velocidad de procesamiento de la información y funciones ejecutivas seis meses después de la cirugía, de acuerdo a la variable situación de la enfermedad.

- Corolario: A los seis meses de la cirugía los pacientes con progresión de la enfermedad, informada mediante la RMN, tienen un menor rendimiento en pruebas de memoria (memoria inmediata, memoria a corto plazo libre y con claves, memoria a largo plazo libre y con claves, reconocimiento verbal y memoria visual inmediata), velocidad de procesamiento de la información y funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo, planificación y fluidez de alternativas), respecto a aquellos sin progresión de la enfermedad.

Hipótesis₀: No se hallan diferencias significativas en las pruebas neurocognitivas de atención, memoria y funciones ejecutivas seis meses después de la cirugía, de acuerdo a la progresión de la enfermedad, informada mediante RMN.

10. Analizar el papel predictor de los síntomas depresivos y del rendimiento neurocognitivo previos a la cirugía en la calidad de vida (global y de cada dimensión) relativa a los seis meses después de la cirugía en pacientes con gliomas.

Hipótesis₁: La presencia de un mayor número de síntomas de depresión en el momento previo a la cirugía predice una peor calidad de vida (global o en alguna de las dimensiones) seis meses después de la exéresis quirúrgica del glioma.

Hipótesis₀: El mayor número de síntomas de depresión de la medida previa a la cirugía no predice una peor calidad de vida seis meses después de la cirugía de la lesión.

Hipótesis₁: Un peor rendimiento en procesos de atención, memoria y/o funciones ejecutivas en la medida previa a la cirugía predice una peor calidad de vida (global o en las dimensiones funcional y específica de tumores cerebrales) seis meses después de la exéresis quirúrgica del glioma.

Hipótesis₀: El peor rendimiento neurocognitivo en los procesos de atención, memoria y/o funciones ejecutivas de forma previa a la cirugía no predice una menor calidad de vida seis meses después de la cirugía de la lesión.

3. Metodología del Estudio III

3.1. Participantes

La muestra del tercer estudio eran pacientes con glioma que habían sido intervenidos quirúrgicamente seis meses antes para exéresis y confirmación histopatológica de la lesión, en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos, y que habían participado en la evaluación de la medida previa a la cirugía y tres meses después de la misma. De los 29 individuos del segundo momento de medida, únicamente uno no pudo ser evaluado seis meses después por un empeoramiento de su estado, ya que mostraba bajo nivel de conciencia que no permitía realizar la valoración. Por tanto, la muestra estuvo constituida por 28 participantes que cumplían los mismos requisitos expuestos en los estudios precedentes y descritos en el apartado de procedimiento general de la investigación (Tabla 42; página 272). El elevado porcentaje de participación en el tercer y último estudio explica que el perfil sociodemográfico de estos pacientes fuera igual al descrito en el segundo momento de medida, resumido en la Tabla II.1 (página 368).

3.2. Diseño del estudio y variables implicadas.

El diseño de este estudio es longitudinal, cuasi-experimental, factorial intrasujeto de medidas repetidas, que permite valorar la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con gliomas en

diferentes momentos de la enfermedad (previamente a la cirugía, tres meses y seis meses después de la misma). Se pretende analizar la relación entre las variables dependientes y diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos en los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía. Además, en este último estudio se determinará el papel predictor de los síntomas depresivos y las variables neurocognitivas previas a la cirugía en la calidad de vida global y específica de tumores cerebrales a los seis meses de la cirugía y confirmación histopatológica del glioma.

Respecto a las variables del estudio, el momento de medida tiene tres niveles que se definían operativamente de la siguiente manera.

- Medida pre-tratamiento: previa a la cirugía que permite recoger información sobre el efecto del tumor en las variables a estudiar, sin la interferencia de otros factores tales como la cirugía o los tratamientos oncológicos adyuvantes.
- Primer seguimiento: tres meses después de la realización del procedimiento quirúrgico con los fines anteriormente descritos. A nivel neurocognitivo, este momento de medida permite valorar el rendimiento después de la cirugía, una vez resuelto el edema vasogénico asociado a la misma (Tucha, Preier & Langem, 2000; Duffau et al., 2003; Teixidor et al., 2007; Duffau, 2009).
- Segundo seguimiento: seis meses después de la cirugía. El propósito de esta evaluación es conocer los cambios en la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo, es decir, si empeoran o se mantienen respecto al momento previo a la exéresis quirúrgica del glioma. Seis meses después de la cirugía, en los pacientes con gliomas de alto grado se puede producir un empeoramiento de la enfermedad por la progresión de la misma y por la acumulación de los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos adyuvantes (radioterapia y quimioterapia) y de soporte (antiepilépticos y corticoterapia). A partir del mes y medio después de la

finalización de la radioterapia se pueden observar efectos diferidos que se asocian con déficits transitorios en atención y memoria (Sheline, William & Smith, 1980).

La información relativa a los instrumentos de medida aplicados seis meses después de la cirugía está recogida en la Tabla I.1 (página 293) y descritos de forma pormenorizada en el apartado de instrumentos de evaluación de las variables.

3.3. Procedimiento

El Estudio III corresponde a la Fase IV de la investigación que analiza la calidad de vida y su relación con los factores neuropsicológicos de los pacientes con gliomas a lo largo de la enfermedad oncológica (Figura III.1). Las evaluaciones y recogida de datos del actual estudio se realizaron desde septiembre de 2008 hasta diciembre de 2011.

A los seis meses de la cirugía, se establecía contacto telefónico con los pacientes que habían sido sometidos a exéresis para resección de la lesión (parcial, subtotal o total) y se acordaba una cita en los siguientes siete días para completar la tercera evaluación propuesta. Las personas que formaron parte de la muestra de este momento de medida continuaban cumpliendo los criterios de inclusión en ausencia de los de exclusión.

Las valoraciones se realizaban por la misma persona que en los dos momentos anteriores, en la misma ubicación, con iguales condiciones y se mantenía el turno de mañana. En este último momento, la evaluación constó de las mismas pruebas, diferenciándose también dos fases:

- Fase IVa: cuestionario FACT-Br de calidad de vida, HADS, TAVEC (recuerdo inmediato y a corto plazo), orientación de WMS-III, dígitos directo-inverso de WMS-III, Test de la campana, Trail Making Test, TAVEC (recuerdo largo plazo y reconocimiento), Test de organización visual de Hopper, Figuras incompletas WAIS.
- Fase IVb: Copia de la Figura compleja de Rey (tarea de go-no go), Memoria inmediata de la Figura Compleja de Rey, Test de Denominación de Boston, tareas de fluidez fonológica

y semántica, control mental de WMS-III, memoria de trabajo de WMS-III y subtest del Mapa de Zoo de BADS.

Posteriormente se corrigieron las pruebas, se obtuvieron las puntuaciones y se recopilaron los datos de las historia clínicas, para proceder a los análisis estadísticos que permitieran contrastar las hipótesis de trabajo. Una vez obtenidos los resultados se elaboró la discusión acerca de los mismos (Enero 2012-Octubre 2014).

Figura III.1. Procedimiento de la investigación de la calidad de vida en pacientes con glioma

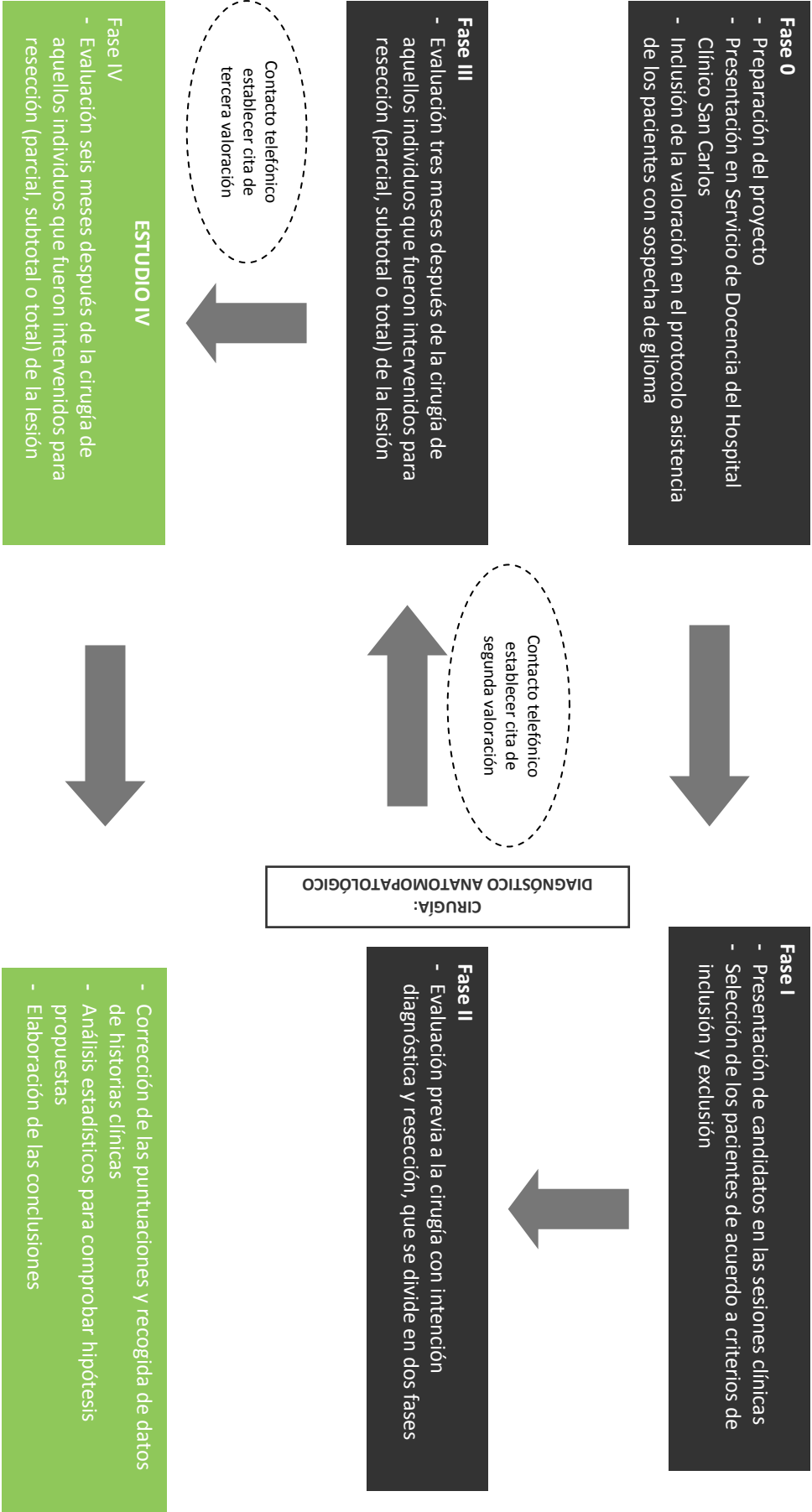
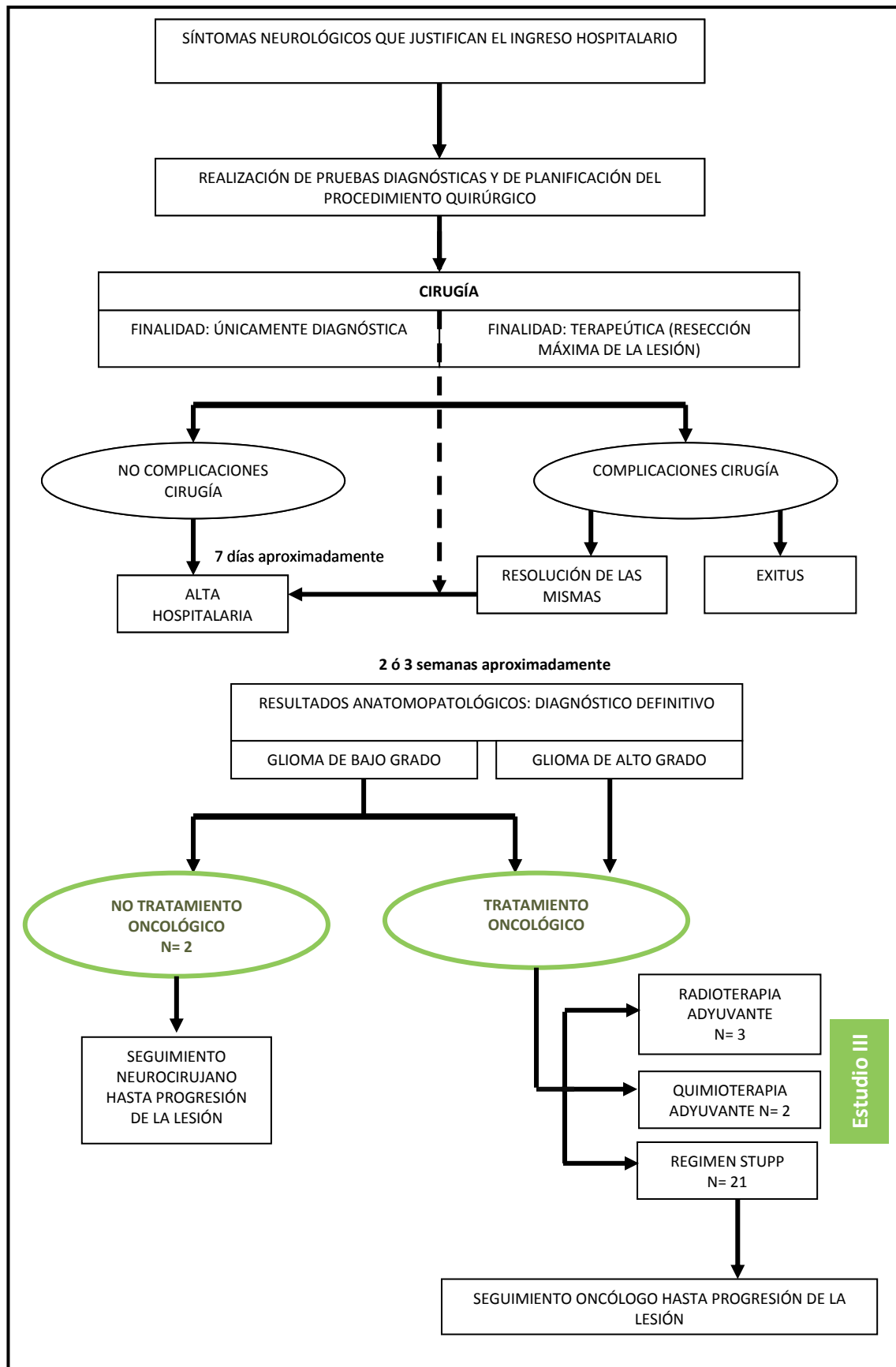


Figura III.2. Proceso de intervención médico-quirúrgica



Respecto al proceso médico-quirúrgico (Figura III.2), en el Estudio III todos los pacientes candidatos de recibir tratamiento de Radioterapia (N=24) lo habían finalizado a los seis meses de la cirugía, con un tiempo medio de 93 días (D.E.: 24,9).

- Aquellos pacientes con glioma de alto grado que recibían tratamiento oncológico con el régimen de Stupp se hallaban en la fase de mantenimiento de la Temozolamida, incluidos los enfermos que a los tres meses no habían recibido tratamiento oncológico por complicaciones sistémicas.
- Dos pacientes se encontraban en seguimiento oncológico ya que habían recibido quimioterapia intraoperatoria (Gliadel) y finalizado el tratamiento de radioterapia.
- Dos pacientes con glioma de bajo grado continuaban con Temozolamida en la modalidad de mantenimiento.
- Uno de los pacientes con glioma de bajo grado que a los tres meses de la cirugía se hallaba en la fase de seguimiento con el neurocirujano, experimentó progresión de la enfermedad observada en Resonancia Magnética Nuclear. El Comité de Neurooncología del Hospital Clínico San Carlos valoró el caso clínico y decidió aplicar Radioterapia adyuvante como tratamiento oncológico que se había completado en el momento de medida de los seis meses después de la cirugía.
- Dos pacientes con gliomas de bajo grado que no eran candidatos para tratamiento oncológico adyuvante continuaban en seguimiento por parte del neurocirujano.

3.4. Análisis estadísticos

Los análisis de datos del estudio se realizaron con el programa estadístico SPSS, versión 15.0, utilizando las siguientes pruebas:

- Análisis descriptivos para dar respuesta al primer objetivo y quinto objetivo. Se presentan los datos descriptivos de los factores sociodemográficos, médicos de la población, así como de la calidad de vida (dimensiones y global), síntomas de ansiedad y depresión y variables neurocognitivas. Se aportan datos relativos a la media y mediana, desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y porcentajes para aquellas cualitativas.
- t de Student para una muestra. Este estadístico se utilizó para comparar las puntuaciones de la calidad de vida, síntomas de ansiedad, depresión y de las variables neurocognitivas obtenidas por los pacientes con glioma, con respecto a las muestras de referencia. Con ello se persigue dar respuesta al tercer, quinto y séptimo objetivo de este estudio.
- Análisis de la varianza de medidas repetidas para cada una de las variables estudiadas (calidad de vida, síntomas de ansiedad y depresión, rendimiento neurocognitivo) en los tres momentos de medida. Los casos que incumplían el requisito de esfericidad, exigido en este tipo de análisis, se corrigieron mediante el estadístico Grennhause-Greisser. La información obtenida a partir de estos análisis permiten dar respuesta al cuarto, sexto y octavo objetivo.
- Tamaño del efecto: estadístico d de Cohen para medidas repetidas para cuantificar la diferencia entre dos medias, independiente del valor de t. Aunque el valor de la t de Student al comparar dos medias no sea estadísticamente significativo, se debe calcular el tamaño del efecto, sobre todo si se trata de muestras pequeñas, debido a la dificultad para hallar diferencias significativas. Se consideran diferencias pequeñas como referencia útil cuando los valores de $d = 0,20$; diferencias moderadas cuando los valores están en torno a $d = 0,50$ y diferencias grandes a partir de $d = 0,80$. Cuando se comparan las medias del pre-test y pos-test (muestras relacionadas), la fórmula

habitual del tamaño del efecto resultad de dividir la diferencia por la desviación típica del post-test.

- ANCOVA (modelo de regresión lineal) para analizar las diferencias en la calidad de vida y los síntomas de ansiedad y depresión de acuerdo a factores sociodemográficos y médico-clínicos, de tal forma que se controle el efecto de cada variable dependiente en los momentos de medida previos (precirugía y 3 meses después). Para el rendimiento neurocognitivo, además de incluir la medida previa de cada dominio se incluyen como variables a controlar la edad y nivel educativo (objetivos 9.1.a-9.1.i; 9.2.a-9.2.h; 9.3.a-9.3.g). Los factores sociodemográficos y médico-clínicos son:

- Género.
- Crisis epilépticas.
- Lateralidad.
- Corticoterapia.
- Tipo de cirugía
- Grado de malignidad del glioma.
- Historia psicopatológica para los síntomas de ansiedad y depresión.
- Progresión de la enfermedad (resultados RM)
- Tratamiento oncológico adyuvante

- Modelo regresión lineal. Para analizar el papel predictor de los síntomas de depresión y de las variables neurocognitivas relativos al momento previo a la cirugía en la calidad de vida global y en la dimensión específica de tumores cerebrales se aplicó un modelo de regresión lineal con el método de introducir. En el análisis además se introdujeron las puntuaciones de las dos medidas de la calidad de vida (global y específica de tumores cerebrales) relativas al momento de medida precirugía y tres meses después para controlar su efecto.
- Correlaciones de Pearson ante criterios de normalidad y de Spearman para las que no los cumplan, para determinar la relación existente entre diferentes variables. En el presente estudio se aplicó para analizar la correlación entre las variables de calidad de vida (dimensiones y global) con determinadas variables moduladoras: síntomas de

ansiedad, de depresión y con el rendimiento neurocognitivo (objetivos 9.1.j-9.1.l).

Asimismo, se utilizó este análisis para estudiar la relación entre el rendimiento neurocognitivo con los síntomas de ansiedad y depresión (objetivo 9.2.i).

Para la interpretación de los resultados, se considerará que los datos estadísticamente significativos serán señalados por un asterisco cuando el nivel de significación sea $p < 0,05$ (*), dos en el caso de $p < 0,01$ (**) y tres cuando $p < 0,001$ (***).

4. Resultados

4. 1. Datos descriptivos de la muestra evaluada

Las características sociodemográficas de la muestra del Estudio III son iguales a las relativas a la valoración del tercer mes posterior a la cirugía y como se indicó anteriormente están reflejados en la Tabla II.1 (página 368). Estas semejanzas en el perfil sociodemográfico de las muestras de los dos momentos de medida (3 y 6 meses después de la exéresis de la lesión) se debe a que únicamente se produjo un abandono, por empeoramiento en el estado neurológico que impedía cumplimentar la batería neurocognitiva.

De igual manera, los datos sobre las características médicas y el tratamiento oncológico adyuvante de la población analizada se mantuvieron a los seis meses, como se indica en la Tabla III.1. Seis meses después de la cirugía todos los enfermos mantenían el tratamiento antiepiléptico y más del 90% de ellos tenía prescrito un único fármaco para el control de este tipo de síntoma; mientras que el 47,4% recibía tratamiento de corticoterapia a los seis meses de la cirugía.

Tabla III.1. Características médicas de la muestra

Características médicas		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de glioma			
Astrocitoma grado II		4	14,30%
Oligodendroglioma grado II		3	10,70%
Oligodendroglioma grado III		2	7,20%
Astrocitoma anaplásico		3	10,70%
Glioblastoma multiforme		16	57,10%
Grado de malignidad			
Glioma de alto grado		7	25%
Glioma de bajo grado		21	75%
Ubicación del glioma			
Hemisferio izquierdo		7	25%
Hemisferio derecho		20	71,4%
Afectación bilateral		1	3,6%
Un solo lóbulo			
Frontal		16	57,1%
Parietal		2	7,1%
Temporal		7	25%
Occipital		1	3,6%
Dos lóbulos		1	3,6%
Tres lóbulos		1	3,6%
Procedimiento quirúrgico			
Craneotomía convencional para resección tumoral		18	64,3%
Craneotomía con mapeo intraoperatorio para resección tumoral		10	35,7%
Resección quirúrgica			
Macroscópicamente completa		12	42,8%
Subtotal		11	39,3%
Parcial		5	17,9%
Complicaciones posteriores cirugía			
Complicaciones neurológicas		12	42,8%
Complicaciones regionales		11	39,3%
Complicaciones sistémicas		3	10,7%
Tratamiento oncológico adyuvante			
Regimen Stupp (Radioterapia y TMZ concomitante y mantenimiento)		21	75%
Radioterapia y quimioterapia intraoperatoria (Gliadel)		2	7,1%
Sólo quimioterapia (TMZ)		2	7,1%
Solo Radioterapia		1	3,5%
Tratamiento soporte			
Corticoterapia		9	47,4%
Antiepilépticos	Un fármaco	26	92,8%
	Más de un fármaco	2	7,2%

Respecto al proceso médico-quirúrgico (Figura III.2), en el Estudio III todos los pacientes candidatos de recibir tratamiento de Radioterapia (N=24) lo habían finalizado a los seis meses de la cirugía, con un tiempo medio de 93 días (D.E.: 24,9). Y la información relativa a la quimioterapia y los seguimientos médicos, se agrupa de la siguiente forma (Tabla III.2):

- Fase de mantenimiento de la Temozolamida:
 - Pacientes que habían recibido el régimen de Stupp como tratamiento oncológico adyuvante, incluidos los dos enfermos que a los tres meses no habían comenzado dicho régimen por las complicaciones sistémicas de la cirugía (N=21).
 - Pacientes con glioma de bajo grado continuaban con Temozolamida en la modalidad de mantenimiento (N=2).
- Fase de seguimiento médico:
 - Dos pacientes que habían recibido quimioterapia intraoperatoria (Gliadel) y ya habían finalizado la radioterapia.
 - Un paciente con glioma de bajo grado que había comenzado tratamiento de radioterapia a los 3 meses y medio de la cirugía por progresión de la enfermedad y la había completado en el momento de medida de los seis meses después de la cirugía.
 - Dos pacientes con gliomas de bajo grado que no eran candidatos para tratamiento oncológico adyuvante continuaban en seguimiento por parte del neurocirujano.

Tabla III.2. Situación del tratamiento oncológico seis meses después cirugía

	Regimen Stupp	QT intraoperatoria (Gliadel) y RT adyuvante	TMZ adyuvante	RT adyuvante	No tratamiento oncológico adyuvante
Glioma alto grado	Fase de mantenimiento (N= 19)	RT finalizada. Seguimiento oncológico (N=2)			
Glioma bajo grado	Fase de mantenimiento (N=2)		Fase de mantenimiento (N=2)	RT finalizada. Seguimiento oncológico (N=1)	Seguimiento neurocirujano (N=2)

Respecto a la comorbilidad con otras patologías, los datos son similares a los expuestos en los dos momentos de medida previos, motivo por el cual no se expone de nuevo esta información.

4.2. Calidad de vida

4.2.1 Datos descriptivos de la calidad de vida

En la Tabla III.3 se presenta la frecuencia de los problemas específicos que los pacientes con gliomas percibían seis meses después de la cirugía, manteniéndose el malestar asociado a la disminución de una vida activa tanto personal como familiar. En este sentido, el 60,8% de los enfermos informaron de frustración asociada a un menor rendimiento funcional, seguido del 53,6% que mostró malestar por la reducción en la vida familiar. Las quejas neurocognitivas más frecuentes fueron la disminución en la capacidad de lectura o escritura en el 42,8% de los pacientes y la dificultad en la expresión de los pensamientos en el 35,7%. Por el contrario, la dificultad en la audición (7,2%), la pérdida de la independencia en actividades básicas de la vida diaria (14,2%) y la presencia de convulsiones (14,3%) fueron las manifestaciones menos frecuentes en estos pacientes.

Tabla III.3. Dimensión específica de la calidad de vida en pacientes con gliomas seis meses después de la cirugía

Distribución de las puntuaciones en la escala específica FACT-Br		Frecuencia	Porcentaje
Soy capaz de concentrarme	Nada	0	0%
	Poco	4	14,3%
He tenido convulsiones	Poco	4	14,3%
	Nada	24	85,7%
Puedo recordar cosas nuevas	Nada	0	0%
	Poco	6	21,4%
Me frustro cuando no puedo hacer lo que hacía antes	Algo	11	39,3%
	Mucho/muchísimo	6	21,5%
Tengo miedo de que me vaya a dar una convulsión	Algo	7	25%
	Mucho	2	7,1%
Tengo problemas con la vista	Algo	5	17,9%
	Mucho/muchísimo	5	17,9%
Me siento independiente	Nada	2	7,1%
	Poco	2	7,1%
Tengo dificultad al oír	Poco	1	3,6%
	Mucho	1	3,6%
Soy capaz de encontrar la(s) palabra(s) correcta(s) para decir lo que quiero decir	Nada	0	0%
	Poco	7	25%
Tengo dificultad para expresar mis pensamientos	Algo	3	10,7%
	Mucho/muchísimo	7	25%
He tenido un cambio en mi personalidad, que me molesta	Algo	4	14,3%
	Mucho	2	7,1%
Soy capaz de tomar decisiones y asumir responsabilidades	Nada	3	10,7%
	Poco	3	10,7%
Me molesta la reducción de mi participación activa en mi familia	Algo	10	35,7%
	Mucho	5	17,9%

Distribución de las puntuaciones en la escala específica FACT-Br		Frecuencia	Porcentaje
Soy capaz de organizar mis pensamientos	Nada	1	3,6%
	Poco	4	14,3%
Necesito ayuda para mi cuidado personal (bañarme, vestirme, comer, etc.)	Algo	5	17,9%
	Mucho	0	0%
Soy capaz de poner mis ideas en práctica	Nada	1	3,6%
	Poco	7	25%
Soy capaz de leer como antes	Nada	2	7,1%
	Poco	10	35,7%
Soy capaz de escribir como antes	Nada	2	7,1%
	Poco	10	35,7%

4.2.2. Datos comparativos con población oncológica general y con la específica de tumores cerebrales

Además, se compara la calidad de vida global y de cada una de las dimensiones con las puntuaciones referenciales para población oncológica general (Cella et al., 1993) y con tumores cerebrales primarios (Weitzner et al., 1995) (Ver Tabla III.4).

Tabla III.4. Calidad de vida seis meses después de la cirugía. Comparación con valores referenciales

	Muestra estudio	Valor referencia Población oncológica general		Valor referencia Tumores cerebrales	
	Media (D.E)	Media (D.E)	t (significación)	Media (D.E)	t (significación)
Dimensión física	20,14 (5,11)	20,5 (5,5)	-0,37 (0,714)	22,3 (5,19)	-2,23 (0,034*)
Dimensión familiar y social	17,79 (4,68)	21,9 (4,8)	-4,64 (0,000***)	21,7 (5,5)	-8,50 (0,000***)
Dimensión emocional	15,96 (4,89)	14,8 (3,9)	1,26 (0,219)	16,00 (4,4)	-0,039 (0,969)
Dimensión funcional	13,11 (4,70)	18,0 (6,1)	-5,51 (0,000***)	19,9 (6,4)	-7,64 (0,000***)
Calidad de vida general	67,00 (14,54)	75,2 (15,9)	-2,91 (0,007**)	NA	NA
Escala específica	48,03 (8,42)	NA	NA	49,0 (13,6)	-0,86 (0,396)
Calidad de vida global	112,10 (17,16)	NA	NA	129,00 (26,0)	-4,11 (0,000***)

Los resultados obtenidos son similares a los momentos de medida anteriores, ya que los pacientes del Estudio III obtuvieron puntuaciones menores en la dimensión familiar-social ($t=-4,64$; $p=0,000$) y funcional ($t=-5,51$; $p=0,000$), así como en la calidad de vida general ($t=-2,91$; $p=0,007$) sin incluir la escala específica de la localización tumoral frente a la población oncológica general. De igual forma, estos enfermos mantenían una menor calidad de vida en las dimensiones

física ($t=-2,23$ $p= 0,034$), familiar-social ($t=-8,50$; $p= 0,000$) y funcional ($t=-7,64$; $p= 0,000$), así como a nivel global ($t=-4,11$; $p= 0,000$) con respecto a los valores normativos para los pacientes con tumores cerebrales primarios

4.2.3. Datos comparativos entre los tres momentos de medida (pre-cirugía, tres y seis meses después)

Los resultados diferenciales se analizaron mediante el análisis de la varianza de medidas repetidas para cada una de las dimensiones de la calidad de vida y para la valoración global. Los casos que incumplían el requisito de esfericidad, exigido en este tipo de análisis, se corrigieron mediante el estadístico Grennhause-Greisser. En las dimensiones de la calidad de vida que se obtenían diferencias estadísticamente significativas se realizaron comparaciones múltiples paramétricas con la corrección de Bonferroni para identificar entre que momentos de medida se producían las diferencias.

En la Tabla III.5 aparecen resumidos los resultados relativos a las variables de la calidad de vida de los pacientes con gliomas para los tres momentos de medida. Los datos reflejan que en la dimensión física ($F=3,19$; $p=0,049$) y en la específica de los tumores cerebrales ($F=4,37$; $p=0,018$) se produjeron diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, para el resto de dimensiones y para la calidad de vida global no se observaron diferencias entre ninguno de los tres momentos de medida.

Tabla III.5. Calidad de vida en pacientes gliomas: pre y post-cirugía (3 y 6 meses)

Escala FACT-Br	Media antes de la cirugía (DE)	Media 3 meses post cirugía (DE)	Media 6 meses post cirugía (DE)	F (significación)
Dimensión física	22,36 (3,85)	20,04 (3,66)	20,14 (5,11)	3,19 (0,049*)
Dimensión familiar	17,87 (3,48)	17,54 (3,67)	17,79 (4,68)	0,08 (0,919)
Dimensión emocional	16,14 (4,11)	16,14 (4,04)	15,96 (4,89)	0,03 (0,973)
Dimensión funcional	11,61 (4,25)	13,07 (4,14)	13,11 (4,70)	2,00 (0,145)
Escala específica	51,36 (6,84)	47,93 (8,56)	47,36 (10,07)	4,37 (0,018*)
Calidad vida global	116,93 (15,34)	112,21 (17,46)	111,82 (22,13)	1,47 (0,239)

En este sentido, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida de la dimensión física entre el momento previo a la cirugía y tres meses después de la misma, informándose de una peor valoración en el segundo momento ($F=5,40$; $p=0,028$). De igual forma se observa una tendencia a la significación para esta misma dimensión entre el momento previo a la cirugía y seis meses después de la misma, siendo mayor de nuevo la calidad de vida del primer momento ($F=3,77$; $p=0,063$) (Ver Tabla III.6). En la misma línea, los pacientes con gliomas obtuvieron puntuaciones menores en la dimensión específica de la calidad de vida de los tumores cerebrales tanto a los tres ($F=5,51$; $p=0,026$) y seis meses después de la cirugía ($F=5,95$; $p=0,022$) frente al momento previo a ésta (Tabla III.6).

Tabla III.6. Comparaciones múltiples y tamaño del efecto para las dimensiones de calidad de vida

Escala FACT-Br	Comparaciones entre grupos		Diferencia de medias	F (significación)	d Cohen medidas repetidas
Dimensión física	Pre-cirugía 22,34 (3,78)	3 meses después 19,83 (3,76)	2,51	5,40 (0,028*)	0,66
	Pre-cirugía 22,36 (3,85)	6 meses después 20,14 (5,11)	2,22	3,77 (0,063)	0,43
Escala específica	Pre-cirugía 51,66 (6,90)	3 meses después 48,03 (8,42)	3,63	5,51 (0,026*)	0,43
	Pre-cirugía 51,36 (6,84)	6 meses después 47,36 (10,07)	4,00	5,95 (0,022*)	0,39

Los resultados obtenidos obligaron a aceptar la hipótesis de trabajo que indica que la calidad de vida específica disminuye en los meses posteriores a la cirugía, aspecto que sugiere la presencia de un mayor número de síntomas físicos y neuro-cognitivos, así como pérdida de la independencia que interfieren de forma negativa en la valoración de bienestar de los enfermos.

4.3. Síntomas de ansiedad y depresión

4.3.1. Datos descriptivos

En la Tabla III.7 se resumen los resultados descriptivos de la escala HADS para los pacientes con gliomas transcurridos seis meses de la exéresis de la lesión, incluidas las puntuaciones medias y el porcentaje de individuos con síntomas clínicos tanto de ansiedad como

de depresión. En este último momento de medida, las puntuaciones medias de cada subescala permanecían por debajo del punto de corte concretado por los autores de la prueba. El 75% de los pacientes mostraba una puntuación en la subescala de ansiedad dentro del rango normal (0-7), el 14,3% se calificó como casos dudosos (8-11) mientras que el 10,7% obtuvieron una puntuación de síntomas clínicos (≥ 11). Respecto a la depresión, el 53,6% de los participantes presentaron puntuaciones dentro del rango de la normalidad, el 21,4% se calificó como casos dudosos y el 25% alcanzó un resultado de síntomas clínicos de depresión.

Tabla III.7. Descriptivos para la escala HADS seis meses después de la cirugía

N= 29	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Malestar emocional	12,14	7,34	0	30
Ansiedad	5,11	3,30	0	13
Depresión	7,04	5,07	0	20
Distribución de las puntuaciones	Frecuencia	Porcentaje		
HADS ansiedad				
Normal	21	75%		
Dudosa	4	14,3%		
Clínico	3	10,7%		
HADS depresión				
Normal	15	53,6%		
Dudosa	6	21,4%		
Clínico	7	25%		

4.3.2. Datos comparativos con población oncológica española

Cuando se comparan las puntuaciones medias de cada subescala con los valores mostrados por los pacientes que estaban recibiendo tratamiento oncológico adyuvante en la versión de validación al castellano de la prueba HADS, se hallaron diferencias significativas para la ansiedad y no para la depresión (Tabla III.8). Los pacientes con gliomas exhibieron puntuaciones menores en la subescala de ansiedad respecto a la población oncológica general ($t=-3,29$; $p=0,003$).

Tabla III.8. Puntuaciones en HADS seis meses después cirugía. Comparación valores referenciales

	Valor de prueba: 7,16				
	N	Media	Desviación típ.	t	Significación
Ansiedad (HADS)	28	5,11	3,30	-3,29	0,003**
	Valor de prueba: 5,95				
Depresión (HADS)	28	7,04	5,07	1,13	0,267

4.3.3. Datos comparativos entre los tres momentos de medida (pre-cirugía, tres y seis meses después)

Al igual que con la calidad de vida, los resultados diferenciales se obtuvieron a partir de análisis de la varianza de medidas repetidas para los síntomas de ansiedad y de depresión. En la Tabla III.9 se presentan los datos de estos síntomas para los diferentes momentos de medida en pacientes con glioma. Como se observa, no se hallaron diferencias que alcanzasen la significación estadística para las manifestaciones de depresión, a pesar de producirse un aumento progresivo de la puntuación media en el tiempo.

Tabla III.9. Ansiedad y depresión (HADS) en pacientes gliomas: pre y post-cirugía (3 y 6 meses)

	Media antes de la cirugía (D.E.)	Media 3 meses post cirugía (D.E.)	Media 6 meses post cirugía (D.E.)	F (significación)
Ansiedad	6,79 (4,54)	4,54 (3,29)	5,11 (3,30)	4,87 (0,011*)
Depresión	6,71 (4,15)	6,93 (4,18)	7,04 (5,07)	0,066 (0,936)

Por el contrario, para la subescala de ansiedad se produjeron cambios estadísticamente significativos y el análisis de comparación entre los diferentes momentos de medida, con la corrección de Bonferroni, expuso que los pacientes con gliomas presentaban una puntuación más elevada en esta subescala en el primer momento de medida, con respecto a las otras dos valoraciones (3 y 6 meses posteriores a la cirugía) (Tabla III.10). Estos resultados implicaban una mejoría después de la exéresis de la lesión que se mantenía en los seis primeros meses posteriores al diagnóstico histopatológico de la enfermedad.

Tabla III.10. Comparaciones múltiples y tamaño del efecto para la subescala Ansiedad HADS

Subescala Ansiedad	Comparaciones entre grupos		Diferencia de medias	F (significación)	d Cohen medidas repetidas
Ansiedad	Pre-cirugía 6,79 (4,54)	3 meses después 4,54 (3,29)	2,25	8,79(0,006**)	0,68
	Pre-cirugía 6,79 (4,54)	6 meses después 5,11 (3,30)	1,68	4,28 (0,048)*	0,51

4.4. Rendimiento neurocognitivo

4.4.1. Resultados comparativos con los valores de referencia

Las Tablas III.11-III.15 recogen los datos del rendimiento cognitivo de los pacientes con gliomas seis meses después de la cirugía, respecto a los datos ofrecidos por los baremos.

- Procesos atencionales

En los dominios de la atención se observó un rendimiento menor de lo esperado en los siguientes casos (Tabla III.11):

- Amplitud atencional: a los seis meses de la cirugía, los pacientes con edades comprendidas entre los 35 y 65 años (N= 19) obtuvieron menores puntuaciones frente a los valores referenciales ($t=-2,77$, $p=0,022$; $t=-4,04$, $p=0,004$).
- Atención selectiva: seis meses después de la cirugía, los pacientes con glioma presentaban una puntuación media significativamente menor a la correspondiente al grupo de individuos sanos ($t=-2,61$; $p=0,015$).
- Velocidad de procesamiento de la información: los individuos con edades superiores a 65 años necesitaron un mayor tiempo para la realización de la tarea frente al dato normativo pertinente ($t=3,76$, $p=0,007$; $t=13,92$, $p=0,046$).
- Atención alternante: los pacientes con edades superiores a los 65 años presentaron una peor ejecución en esta tarea frente al valor referencial, requiriendo más segundos para completar la tarea ($t=5,23$, $p=0,001$; $t=20,44$, $p=0,031$).

Tabla III.11. Puntuación dominios atencionales 6 meses post-cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Span atencional				
Total dígitos	20-34 años (N=3)	18,0 (2,00)	17	0,87 (0,48)
	35-54 años (N=10)	12,7 (2,63)	15	-2,77 (0,022)*
	55-65 años (N=9)	10,56 (2,55)	14	-4,04 (0,004)**
	66-73 años (N=6)	7,17 (4,35)	11	-2,16 (0,084)
Atención selectiva				
Puntuación total del test campana (N=28)		29,32 (8,07)	33,3	-2,607 (0,015)*
Velocidad procesamiento información				
Trail Making Test Parte A	25-34 años (N=3)	33,33 (24,09)	24,4	0,642 (0,586)
	35-44 años (N=4)	42,25 (9,74)	28,54	2,814 (0,067)
	45-54 años (N=6)	90,83 (76,51)	31,78	1,89 (0,117)
	55-59 años y ≤ 12 años educación (N= 3)	94,33 (35,24)	35,1	2,911 (0,101)
	60-64 años y ≤ 12 años educación (N= 2)	129,50 (113,84)	33,22	1,196 (0,443)
	65-69 años y ≤ 12 años educación (N= 8)	138,75 (75,011)	39,14	3,756 (0,007)**
	70-74 años y ≤ 12 años educación (N=2)	126,00 (8,48)	42,47	13,922 (0,046)*
Atención alternante				
Trail Making Test Parte B	25-34 años (N=3)	63,66 (37,55)	50,68	0,599 (0,61)
	35-44 años (N=4)	124,00 (65,86)	58,46	1,99 (0,141)
	45-54 años (N=6)	302,66 (251,677)	63,76	2,32 (0,068)
	55-59 años y ≤ 12 años educación (N= 3)	295,67 (99,90)	78,84	3,76 (0,064)
	60-64 años y ≤ 12 años educación (N= 2)	394,50 (146,37)	74,55	2,65 (0,229)
	65-69 años y ≤ 12 años educación (N=8)	281,875 (103,03)	91,32	5,23 (0,001)**
	70-74 años y ≤ 12 años educación (N= 2)	253,00 (9,899)	109,95	20,436(0,031)*

- Habilidades visoespaciales y visoconstructivas

Respecto a las habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, los valores comparativos con los baremos se reflejan en la Tabla III.12. Seis meses después de la cirugía, el rendimiento de los pacientes con gliomas con edades entre los 35 y 69 años en la prueba de reconocimiento de los objetos y la diferenciación de los detalles se mantuvo por debajo de lo esperado ($t=-2,97$, $p=0,016$; $t=-5,05$, $p=0,000$). En las habilidades viso-constructivas, se encontraron puntuaciones menores en el cuestionario de los pacientes con gliomas, con respecto a los valores de referencia de la validación al castellano de la prueba ($t=-2,28$; $p=0,030$).

Tabla III.12. Puntuación habilidades viso-espaciales y constructivas 6 meses post-cirugía frente datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Habilidades visoespaciales				
Escala WAIS. Figuras incompletas	25-34 años (N=3)	21,33 (3,78)	20	0,61 (0,604)
	35-54 años (N=10)	15,4 (3,84)	19	-2,97 (0,016)*
	55-69 años (N=13)	8,1 (4,94)	15	-5,05(0,000)***
	≥70 años (N=2)	8,5 (2,12)	8	0,33 (0,795)
Test de Organización visual Hooper	Los datos normativos no pueden compararse por falta de similitud con la muestra analizada			
Habilidades viso-constructivas				
Copia Figura Compleja Rev (N=28)		26,39 (9,47)	30,48	-2,28 (0,030)*

- Funciones lingüísticas

Los valores normativos de las funciones lingüísticas se resumen en la Tabla III.13, hallándose un menor rendimiento en los pacientes con gliomas en los siguientes casos:

- Evocación semántica: los enfermos con edades entre los 57 y 65 años con un nivel de estudios hasta los 10 años ($t=-4,77$; $p=0,009$), así como aquellos individuos mayores de 65 años y menos de cinco años de estudios presentaron un peor rendimiento en esta función respecto a los datos referenciales ($t=-3,67$; $p=0,014$).
- Nominación verbal por confrontación: los pacientes menores de 69 años y con menos de doce años de estudios puntuaban peor que el dato normativo para este momento de medida ($t=-2,93$; $p=0,008$).

Tabla III.13. Puntuación funciones lingüísticas 6 meses post-cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad		Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Evocación semántica					
Fluidez semántica	< 5 años estudios	57-65 años (N=2)	8 (0,00)	15,34	-3,67 (0,169)
		> 65 años (N=5)	4,20 (6,57)	14,91	-4,77 (0,009)**
	5-10 años estudios	18-45 años (N= 2)	19,00 (2,82)	20,25	-1,25 (0,430)
		46-56 años (N= 4)	18,5 (9,98)	17,84	0,132(0,903)
		57-65 años (N= 6)	11,83 (3,48)	17,06	-3,67 (0,014)*
		> 65 años (N= 2)	16,5 (3,53)	17,04	-0,216 (0,865)
	> 10 años estudios	26-45 años (N= 6)	25,85 (8,98)	25,38	0,124 (0,906)
		46-56 años (N= 3)	10.3 (7.57)	22,64	-2.815 (0.106)

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
	57-65 años (N= 2)	15,5 (3,53)	20,13	-1,85 (0,315)
Nominación verbal por confrontación visual				
Test de Vocabulario de Boston	25-69 años y ≤ 12 años estudios (N=21)	47,1 (13,89)	56	-2,93 (0,008)**
	25-69 años y ≥ 13 años estudios (N=5)	56 (6,16)	58	-0,725 (0,508)
	70-88 años y ≤ 12 años estudios (N=2)	41 (4,24)	55	-4,66, (0,134)

- Funciones mnésicas

Respecto a los procesos mnésicos (Tabla III. 14), los pacientes con gliomas con edades entre los 25-34 años (N=3) mostraron un mejor rendimiento en memoria verbal inmediata ($t=4,78$; $p=0,040$) y evocación a corto plazo (libre y con claves) ($t=7,78$, $p=0,016$; $t=7,64$, $p=0,017$) frente a sus datos normativos. Para el resto de grupos de edad no se hallaron diferencias significativas entre las puntuaciones de los pacientes y los valores de referencia. Por el contrario, se mantuvo un peor rendimiento significativo en la memoria visual por parte de los pacientes con glioma frente al valor normativo de la validación al castellano de la prueba Figura compleja de Rey ($t=-3,33$; $p=0,002$). Para el grupo de 25-34 años no se pudo calcular la t del análisis comparativo con el grupo de referencia para los dos procesos de memoria a largo plazo y reconocimiento ya que la desviación típica es igual a 0.

Tabla III.14. Puntuación dominios mnésicos 6 meses post-cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Procesos memoria verbal				
TAVEC Memoria inmediata verbal	25-34 años (N= 3)	75 (6,08)	58,2	4,78 (0,04)*
	35-44 años (N=4)	64 (11,52)	55,82	1,24 (0,251)
	45-54 años (N= 6)	49,83 (14,44)	52,53	-0,45 (0,667)
	55-64 años (N= 5)	55,8 (12,83)	50,76	0,88(0,429)
	65-74 años (N= 10)	40,6 (24,43)	43,99	-0,44 (0,671)
TAVEC Memoria corto plazo libre	25-34 años (N= 3)	15,33 (0,58)	12,72	7,78 (0,016)*
	35-44 años (N=4)	13,75 (2,50)	12,16	1,27 (0,293)
	45-54 años (N= 6)	9,33 (5,31)	11,02	-0,78 (0,472)
	55-64 años (N= 5)	9,4 (4,159)	10,57	-0,63 (0,563)
	65-74 años (N= 10)	8,70 (4,92)	9,27	-0,58 (0,577)
TAVEC	25-34 años (N= 3)	15,67 (0,57)	13,12	7,64 (0,017)*
	35-44 años (N=4)	14 (2,71)	12,57	1,05 (0,368)

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Memoria corto plazo claves	45-54 años (N= 6)	11 (4,52)	11,52	-0,28 (0,789)
	55-64 años (N= 5)	10,60 (2,19)	11,21	-0,62 (0,567)
	65-74 años (N= 10)	8,70 (4,92)	9,6	-0,58 (0,577)
TAVEC Memoria largo plazo libre	25-34 años (N= 3)	16,00 (0,00)	13,18	
	35-44 años (N=4)	14,75 (2,50)	12,80	1,56 (0,217)
	45-54 años (N= 6)	10,33 (3,88)	11,91	-0,99 (0,365)
	55-64 años (N= 5)	11,20 (2,86)	11,82	-0,48 (0,654)
	65-74 años (N= 10)	7,89 (5,20)	10,64	-1,73 (0,118)
TAVEC Memoria largo plazo claves	25-34 años (N= 3)	16,00 (0,00)	13,66	
	35-44 años (N=4)	14,50 (3,00)	13,24	0,84 (0,463)
	45-54 años (N= 6)	11 (4,10)	12,12	-0,67 (0,533)
	55-64 años (N= 5)	11,8 (3,19)	12,05	-0,217 (0,870)
	65-74 años (N= 10)	8,60(5,21)	10,66	-1,25 (0,243)
TAVEC Reconocimiento verbal	25-34 años (N= 3)	16 (0,00)	15,08	
	35-44 años (N=4)	15,25 (1,5)	15,14	0,15 (0,893)
	45-54 años (N= 6)	15 (1,09)	14,58	0,94 (0,391)
	55-64 años (N= 5)	14,8 (1,09)	14,69	0,22 (0,833)
	65-74 años (N= 10)	12,0 (6,48)	13,73	-0,84 (0,420)
Memoria visual				
Memoria inmediata Figura Compleja Rey		15,78 (9,03)	21,48	-3,33 (0,002)**

- Funciones ejecutivas

La Tabla III.15 exhibe los datos comparativos de las funciones ejecutivas entre los pacientes con gliomas seis meses después de la cirugía y sus valores normativos, observándose en todas las pruebas un menor rendimiento en el grupo de pacientes. Así, los participantes con edades superiores a 55 años presentaron puntuaciones significativamente menores en control mental ($t=-4,51$, $p=0,002$; $t=-5,22$, $p=0,003$) y en memoria de trabajo ($t=-5,50$, $p=0,001$; $t=-9,00$, $p=0,000$) frente a su grupo de referencia. Además, la puntuación perfil de la prueba de planificación de la muestra de este estudio estaba por debajo de la obtenida por el grupo de personas sanas de referencia ($t=-3,32$; $p=0,003$). En la tarea de generación de alternativas, los individuos con glioma con edades comprendidas entre los 60 y 79 con una escolaridad menor de ocho años exhibieron una puntuación significativamente menor al valor estipulado ($t=-2,81$; $p=0,020$).

Tabla III.15. Puntuaciones funciones ejecutivas post-cirugía comparación datos normativos

	Grupos de edad	Media muestra (D.E.)	Valor normativo	t (sig. bilateral)
Control mental				
Subescalas de WMS-III Control mental	20-34 años (N=3)	29,33 (4,04)	30	-0,29 (0,802)
	35-54 años (N=10)	23,20 (6,63)	27	-1,81 (0,103)
	55-65 años (N=9)	16,00 (5,31)	24	-4,51 (0,002)**
	66-73 años (N=6)	10,00 (4,69)	20	-5,22 (0,003)**
Memoria trabajo visual				
Subescalas de WMS-III Letras y Números	20-34 años (N=3)	11,0 (1,00)	11	0,00 (1,00)
	35-54 años (N=10)	8,40 (2,95)	10	-1,71 (0,121)
	55-65 años (N=9)	4,56 (1,88)	8	-5,50 (0,001)**
	66-73 años (N=6)	1,50 (1,22)	6	-9,00 (0,000)***
Planificación				
Puntuación perfil del Mapa Zoo (N=28)		1,67 (1,21)	2,44	-3,32 (0,003)**
Fluidez y generación de alternativas				
Fluidez fonológica	16-59 años: 0-8 años estudios (N=7)	25,00 (17,26)	38,5	-2,07 (0,084)
	16-59 años: 9-12 años estudios (N=4)	36,75 (9,81)	40,5	-0,76 (0,500)
	16-59 años: 13-21 años estudios (N=5)	42,60 (11,13)	44,7	-0,42 (0,695)
	60-79 años: 0-8 años estudios (N=10)	15,60 (10,92)	25,3	-2,81 (0,020)*
	60-79 años: 9-12 años estudios (N=2)	24,50 (3,54)	35,6	-4,40 (0,141)

4.4.2. Porcentaje de déficits clínicos seis meses después de la cirugía

En la Tabla III.16 se incluyen los casos clínicos de los tres momentos de medida con porcentajes similares de déficits en más de la mitad de los dominios neurocognitivos valorados:

- Procesos atencionales. Se mantienen las cifras de alternación a nivel clínico de todas las variables excepto la amplitud atencional, que seis meses después de la cirugía se incrementa hasta el 25%.
- Habilidades viso-espaciales y viso-constructivas. Se observa una disminución de los casos clínicos en los tres tipos de procesos valorados, que en la prueba de la copia de la Figura Compleja de Rey el porcentaje disminuye hasta el 28,6%. Para el reconocimiento de objetos y distinción de detalles se evidencia un descenso del 51% del segundo momento al 35% de la última valoración.

Tabla III.16. Casos clínicos dominios cognitivos (%). Pre-cirugía, 3 y 6 meses post-cirugía

	Pre-cirugía (N=41)	3 meses (N=29)	6 meses (N=28)
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN			
Orientación	43,9%	58,6%	46,4%
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	26,8%	13,7%	25%
Atención selectiva (Test Campana)	48,8%	55,17%	39,3%
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	75,6%	78,5%	82,1%
Atención alternante (Trail Making Test B)	87,8%	89,6%	85,7%
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS			
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	46,3%	51,7%	35%
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	56,09%	44,8%	46,4%
Habilidades visoconstructivas (Copia Figura Compleja Rey)	47,5%	34,4%	28,6%
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS			
Evocación categorial (Fluidez semántica)	34,1%	13,8%	32,1%
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	43,9%	34,4%	35,7%
FUNCIONES MNÉSICAS			
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	41,5%	31%	10,7%
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación libre	48,7%	20,7%	21,4%
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación claves	58,5%	20,7%	10,7%
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación libre	48,7%	27,6%	21,4%
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación claves	43,9%	17,2%	14,3%
Reconocimiento verbal (TAVEC)	26,8%	10,3%	7,1%
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	70%	65,5%	46,4%
FUNCIONES EJECUTIVAS			
Control mental (Escala control mental WMS-III)	39%	45%	67,35%
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	41,5%	45%	46,4%
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	43,9%	24,1%	25%
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	22%	37,9%	39,3%

- Se produce un aumento de los casos clínicos en los seis meses posteriores a la cirugía para la tarea de evocación categorial, presentándose porcentajes similares al momento previo a la exéresis del glioma.
- Funciones mnésicas. Se halla un descenso de los porcentajes de déficits clínicos tanto en algunos procesos de la modalidad verbal (inmediata, evocación con claves a corto plazo y el reconocimiento) como en la memoria visual inmediata.

- Funciones ejecutivas. Se evidencia un mayor número de casos clínico en la tarea de control mental y generación de alternativas seis meses después de la cirugía, frente a los dos momentos de medida anteriores. Para la memoria de trabajo se observan datos similares de déficits clínico, mientras que en las habilidades de planificación se produce una disminución de los casos de forma progresiva.

Además se presentan los porcentajes de casos clínicos de forma ilustrativa en las Figuras III.3-III.7, agrupados en los diferentes dominios para cada uno de los tres momentos de medida: precirugía, 3 meses y 6 meses después de la misma.

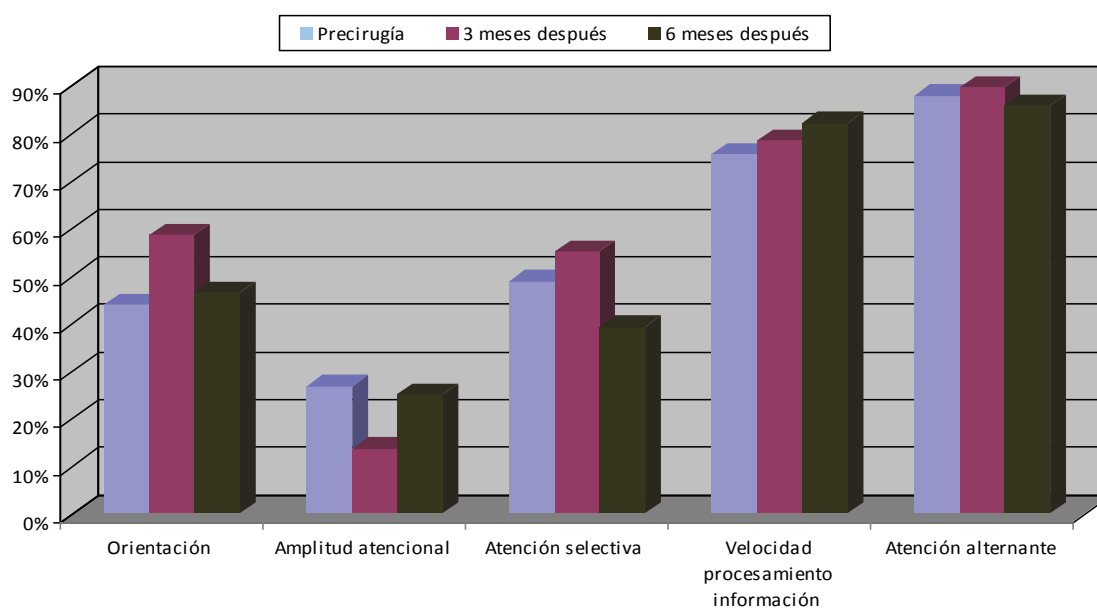


Figura III.3. Porcentajes de déficits clínicos en atención/orientación

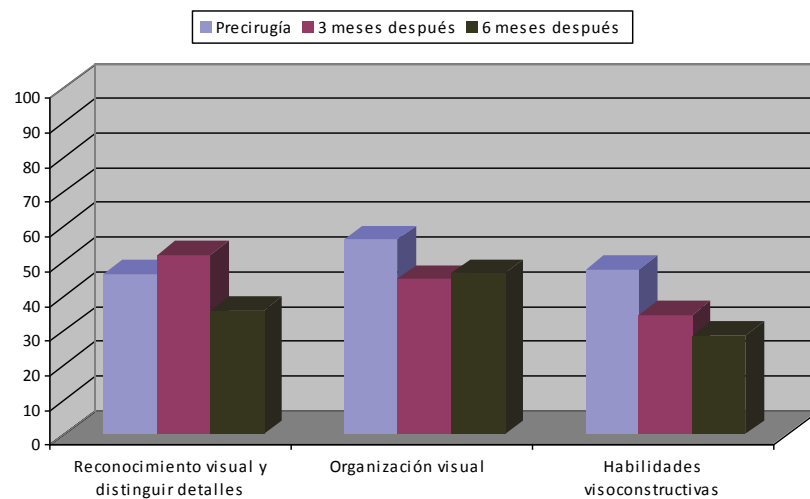


Figura III.4. Porcentajes de déficits clínicos en habilidades viso-espaciales y viso-constructivas

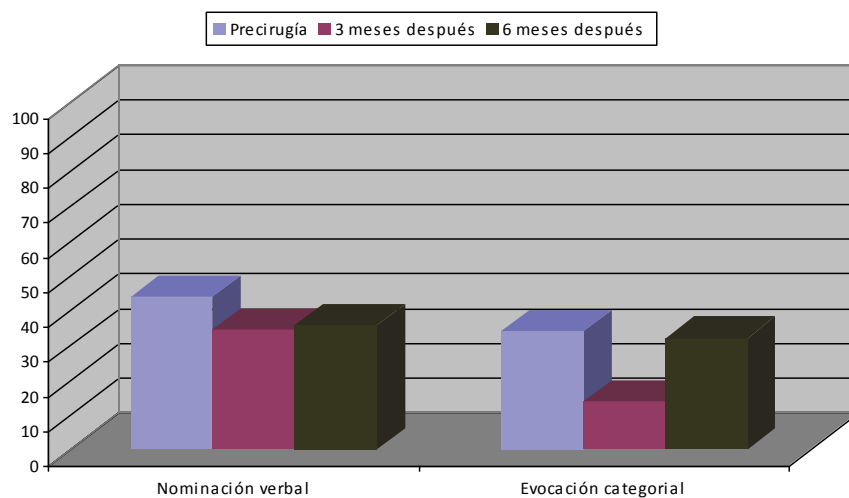


Figura III.5. Porcentajes de déficits clínicos en funciones lingüística

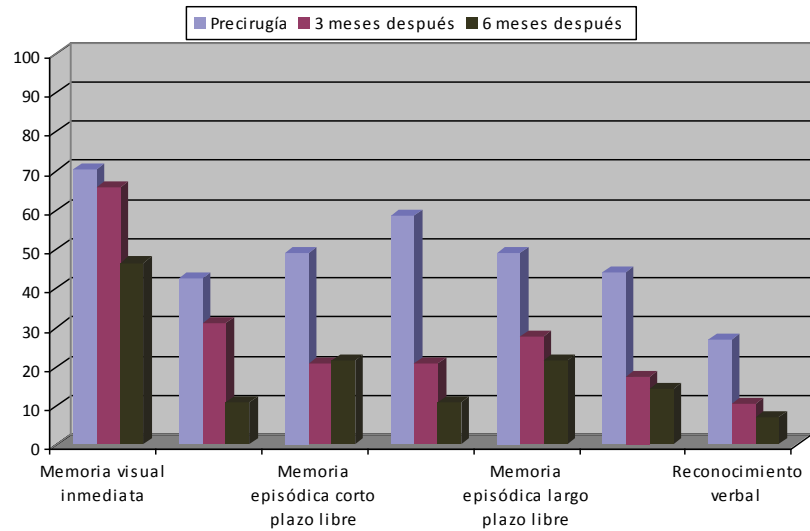


Figura III.6. Porcentajes de déficits clínicos en funciones mnésicas

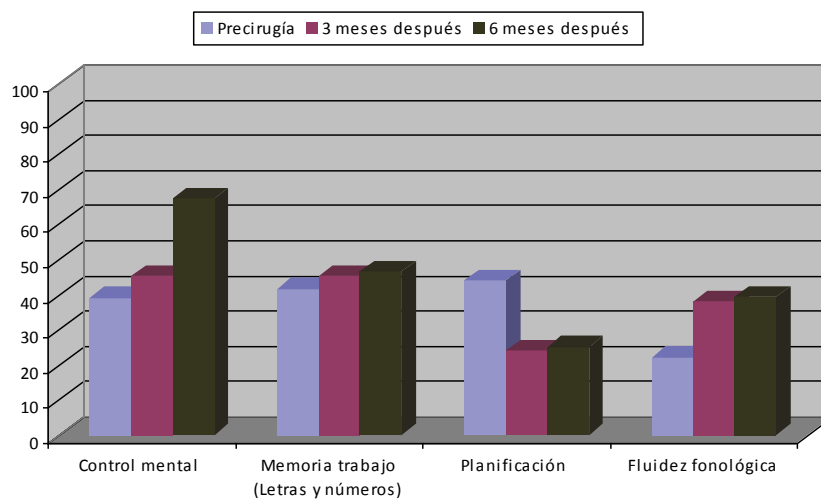


Figura III.7. Porcentajes de déficits clínicos en funciones ejecutivas

4.4.3. Datos comparativos entre los tres momentos de medida (pre-cirugía, tres y seis meses después)

En el Estudio I se confirmó la relación entre el rendimiento cognitivo y la edad, motivo por el cual se diferencia entre gliomas de alto y de bajo grado, ya que estos últimos presentaron una edad significativamente menor frente a los pacientes con gliomas de alto grado. De igual forma y como se indicaba en el Estudio II, la división de los participantes de acuerdo al grado de

malignidad de la lesión permite aportar una información específica sobre la evolución de cada variable dependiente en el tiempo para cada subgrupo de pacientes.

Para comparar los resultados de cada momento de medida se aplica un análisis de la varianza de medidas repetidas para cada variables neurocognitiva (Tablas III.17-III.20). Los casos que incumplían el requisito de esfericidad, exigido en este tipo de análisis, se corrigieron mediante el estadístico Grennhause-Greisser. Tras observar los procesos neurocognitivos en los que se obtienen significación estadística se realizaron comparaciones múltiples paramétricas con la corrección de Bonferroni para descubrir entre que momentos de medida se producían las diferencias.

4.4.3.a) Gliomas de bajo grado

En pacientes con lesión de bajo grado se observan cambios estadísticamente significativos para las pruebas de nominación verbal, memoria verbal inmediata y reconocimiento verbal entre los tres momentos de medidas, mientras que para el resto de procesos neurocognitivos no se hallan diferencias significativas (Tabla III.17). El patrón de evolución en el rendimiento varía de unas funciones neurocognitivas a otras, observándose un mantenimiento o mejora en la mayor parte de estas:

- Puntuaciones similares en los tres momentos de medida: orientación, velocidad procesamiento de la información, amplitud atencional, organización visual, control mental y memoria de trabajo.
- Empeoramiento del rendimiento que implicó una menor puntuación en la tarea de evocación categorial, planificación, así como en fluidez y generación de alternativas.
- Mejoría en el rendimiento (mayores puntuaciones y/o menor tiempo de ejecución) a lo largo de los tres momentos de medida: atención selectiva, atención alternante, reconocimiento visual de estímulos, habilidades visoconstructivas, nominación por confrontación, todos los procesos de memoria verbal y visual.

Tabla III.17. Rendimiento neurocognitivo en pacientes gliomas de bajo grado: pre y post-cirugía (3 y 6 meses)

	Media antes cirugía (D.E.)	Media 3 meses después cirugía (D.E.)	Media 6 meses después cirugía (D.E.)	F (significación)
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN				
Orientación	12,33 (0,52)	12,50 (0,55)	12,33 (0,52)	1,00 (0,363)
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	14,50 (4,85)	14,50 (3,73)	14,33 (3,67)	0,03 (0,890)
Atención selectiva (Test Campana)	27,83 (12,77)	33,67 (1,51)	33,33 (1,97)	1,18 (0,328)
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	55,83 (20,80)	47,83 (23,03)	54,00 (35,16)	0,02 (0,897)
Atención alternante (Trail Making Test B)	135,83 (67,53)	160,17 (104,08)	114,33 (55,99)	2,10 (0,207)
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS				
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	15,83 (3,97)	17,00 (3,22)	18,83 (2,99)	4,05 (0,051)
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	24,33 (4,37)	25,50 (1,76)	24,42 (3,26)	0,78 (0,419)
Habilidades visoesconstructivas (Copia Figura Compleja Rey)	29,58 (4,69)	29,09 (5,52)	31,00 (5,66)	0,45 (0,650)
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS				
Evocación categorial (Fluidez semántica)	24,00 (9,65)	25,67 (11,13)	23,17 (8,82)	0,94 (0,422)
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	55,83 (1,83)	56,50 (2,66)	58,00 (1,09)	4,85 (0,034*)
FUNCIONES MNÉSICAS				
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	58,67 (8,64)	64,33 (7,23)	68,50 (7,66)	13,92 (0,001**)
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación libre	12,00 (3,90)	14,33 (2,06)	14,33 (1,96)	3,06 (0,092)
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación claves	10,33 (4,84)	14,83 (1,33)	14,83 (1,17)	5,50 (0,060)
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación libre	12,67 (3,98)	13,83 (1,47)	14,83 (2,04)	2,53 (0,129)
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación claves	13,00 (3,58)	14,17 (1,72)	15,17 (1,33)	2,66 (0,119)
Reconocimiento verbal (TAVEC)	14,17 (2,32)	15,0 (1,55)	15,50 (1,22)	5,71 (0,062)
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	18,33 (5,29)	17,75 (5,62)	19,83 (8,17)	0,83 (0,464)
FUNCIONES EJECUTIVAS				

	Media antes cirugía (D.E.)	Media 3 meses después cirugía (D.E.)	Media 6 meses después cirugía (D.E.)	F (significación)
Control mental (Escala control mental WMS-III)	26,33 (3,39)	25,50 (5,32)	26,50 (3,62)	0,19 (0,827)
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	10,33 (3,39)	10,17 (2,56)	9,67 (2,25)	0,19 (0,827)
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	14,83 (2,04)	12,67 (3,56)	11,00 (4,24)	1,77 (0,219)
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	42,17 (14,18)	43,67 (16,85)	40,33 (9,46)	01,34 (0,720)

La Tabla III.18 muestra los resultados de las comparaciones múltiples, con la corrección de Bonferroni, para las pruebas neurocognitivas en las que se produjeron cambios significativos en los diferentes momentos de medida, en pacientes con gliomas de bajo grado. Seis meses después de la cirugía estos enfermos obtenían un mejor rendimiento en nominación verbal frente a la medida previa a la cirugía ($t=-2,17$; $p=0,034$), sin observarse diferencias significativas entre los momentos de evaluación posteriores a la exéresis quirúrgica del glioma (3 y 6 meses). De igual manera, la memoria verbal inmediata mejoró significativamente a los seis meses de la cirugía respecto a la medida previa a este procedimiento ($t=-9,83$; $p=0,020$) y a los tres meses ($t=4,17$; $p=0,010$).

Tabla III.18. Comparaciones múltiples y tamaño del efecto para pruebas cognitivas en gliomas bajo grado

Proceso cognitivo	Comparaciones entre grupos		Diferencia de medias	Significación	d Cohen medidas repetidas
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	Pre-cirugía	6 meses	-2,17	0,034*	1,99
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	Pre-cirugía	6 meses	-9,83	0,020*	1,28
	3 meses	6 meses	4,17	0,010*	0,54

4.4.3.b) Gliomas de alto grado

Los cambios en los procesos neurocognitivos de los pacientes con gliomas de alto grado aparecen resumidos en la Tabla III.19 y como se pone de manifiesto únicamente las puntuaciones de dos dominios (memoria inmediata visual y generación de alternativas) alcanzaron la significación estadística entre los tres momentos de medida. Para el resto de funciones cognitivas a pesar de no existir diferencias se evidenció el siguiente patrón de evolución:

- Empeoramiento en el rendimiento que implicó una menor puntuación en la tarea de amplitud atencional, evocación categorial, control mental, memoria de trabajo y generación de alternativas; así como, un mayor tiempo de ejecución en la tarea de velocidad de procesamiento de la información y atención alternante.

- Puntuaciones similares en los tres momentos de medida para la escala de orientación, atención selectiva, habilidades viso-espaciales (las dos pruebas utilizadas), nominación verbal, memoria verbal evocación libre y reconocimiento verbal.
- Mejoría en el rendimiento de las siguientes funciones: habilidades viso-constructivas, memoria verbal inmediata, memoria evocación con claves y planificación.

En las siguientes líneas se registran los datos de las comparaciones múltiples con la corrección de Bonferroni en la generación de alternativas y en la memoria visual inmediata para pacientes con gliomas de alto grado (Tabla III.20). En el primer proceso neurocognitivo, se observó un empeoramiento progresivo entre cada uno de los momentos de medida, de tal forma que la ejecución a los tres ($t=5,73$; $p=0,009$) y seis meses ($t=5,36$; $p=0,032$) fue significativamente peor que antes de la cirugía. Por el contrario, este subgrupo de pacientes presentó un mejor rendimiento a los seis meses de la cirugía frente al momento previo a la cirugía ($t=-3,93$; $p=0,018$), que implicaba puntuaciones significativamente más elevadas.

Tabla III.19. Rendimiento neurocognitivo en pacientes gliomas de alto grado: pre y post-cirugía (3 y 6 meses)

	Media antes cirugía (D.E.)	Media 3meses después cirugía (D.E.)	Media 6 meses después cirugía (D.E.)	F (significación)
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN				
Orientación	11,45 (1,68)	11,41 (1,47)	11,23 (2,11)	0,18 (0,834)
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	12,00 (3,42)	11,82 (3,26)	10,59 (4,05)	2,81 (0,091)
Atención selectiva (Test Campana)	28,00 (6,41)	28,14 (6,42)	28,23 (8,77)	0,17 (0,926)
Velocidad procesamiento información (Trail Makig Test A)	82,09 (56,63)	125,45 (107,37)	108,81 (71,52)	2,30 (0,145)
Atención alternante (Trail Making Test B)	215,73 (119,01)	280,18 (157,46)	252,81 (106,36)	2,41 (0,099)
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS				
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	10,23 (6,32)	10,00 (5,33)	10,32 (5,66)	0,14 (0,871)
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	17,89 (6,32)	17,91 (6,93)	17,91 (7,14)	0,01 (0,994)
Habilidades viso-constructivas (Copia Figura Compleja Rey)	23,18 (10,59)	26,25 (9,37)	25,14 (9,99)	1,83 (0,184)
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS				
Evocación categorial (Fluidez semántica)	15,82 (7,40)	13,86 (6,77)	12,50 (8,66)	2,34 (0,109)
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	45,00 (10,24)	46,00 (12,49)	45,59 (13,33)	0,17 (0,724)
FUNCIONES MNÉSICAS				
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	42,55 (17,26)	46,09 (17,76)	47,91 (20,49)	1,23 (0,302)
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación libre	8,27 (5,21)	8,95 (4,66)	8,86 (4,87)	0,36 (0,647)
Memoria corto plazo (TAVEC): Evocación claves	8,86 (5,45)	10,09 (4,68)	10,00 (4,36)	1,07 (0,351)
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación libre	8,73 (5,33)	9,32 (4,99)	9,73 (4,69)	0,68 (0,511)
Memoria largo plazo (TAVEC): Evocación claves	8,68 (5,34)	10,27 (4,59)	10,27 (4,66)	1,97 (0,152)
Reconocimiento verbal (TAVEC)	14,18 (1,79)	14,14 (3,06)	13,64 (4,57)	0,307 (0,737)
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	10,75 (8,42)	13,27 (6,53)	14,68 (9,11)	5,13 (0,010*)
FUNCIONES EJECUTIVAS				

	Media antes cirugía (D.E.)	Media 3 meses después cirugía (D.E.)	Media 6 meses después cirugía (D.E.)	F (significación)
Control mental (Escala control mental WMS-III)	18,68 (8,44)	18,00 (7,69)	16,59 (7,86)	1,23 (0,293)
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	5,55 (4,31)	5,32 (4,11)	4,95 (3,51)	0,39 (0,677)
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	5,50 (6,79)	6,91 (5,89)	6,36 (5,36)	0,59 (0,561)
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	28,00 (14,85)	22,27 (12,51)	22,64 (14,90)	5,60 (0,015*)

Tabla III.20. Comparaciones múltiples y tamaño del efecto para pruebas cognitivas en gliomas alto grado

Proceso cognitivo	Comparaciones entre grupos		Diferencia de medias	Significación	d Cohen medidas repetidas
Fluidez y generación de alternativas	Pre-cirugía	3 meses	5,73	0,009**	0,45
	Pre-cirugía	6 meses	5,36	0,032*	0,36
Memoria visual inmediata	Pre-cirugía	6 meses	-3,93	0,018*	0,43

4.5. Relación de las variables dependientes con los factores sociodemográficos y clínico-médicos seis meses después de la cirugía

Para dar respuesta al noveno objetivo se pretenden analizar la presencia de diferencias en la calidad de vida, síntomas de ansiedad y depresión, así como en rendimiento neurocognitivo de acuerdo a diferentes factores sociodemográficos y médico-clínicos, seis meses después de la cirugía. Para ello se realizaron diferentes análisis de regresión lineal múltiple que junto con cada factor permitían covariar el efecto de las puntuaciones de cada instrumento de medida en los dos momentos de medida anteriores (antes y tres meses después de la cirugía), así como de la edad y del nivel educativo cuando fuera necesario en el rendimiento neurocognitivo.

La información que se desarrolla hace referencia únicamente a los análisis en los que se alcanzó la significación estadística, omitiéndose los resultados en los que no se halló dicha relación significativa.

Además, en este apartado también se incluyen los datos relativos a la relación entre los tres tipos de variables dependientes, seis meses después de la cirugía:

- Calidad de vida y síntomas de ansiedad y depresión.
- Calidad de vida y rendimiento neurocognitivo.
- Síntomas de ansiedad y depresión y rendimiento neurocognitivo.

4.5.1. Calidad de vida

4.5.1.a) Grado de malignidad del glioma

Los resultados obtenidos mostraron la existencia de diferencias en las dimensiones funcional y específica de tumores cerebrales, así como en la valoración global de acuerdo al grado de malignidad del glioma, tal y como se representa en la Tabla III.21. Así, los pacientes con gliomas de alto grado presentaban una menor calidad de vida en las áreas funcional ($\beta = 0,40$; $t = 2,85$; $p = 0,009$) y específica ($\beta = 0,37$; $t = 3,17$; $p = 0,004$) que implica una menor independencia, mayor malestar asociado y peor valoración subjetiva de los síntomas neuro-cognitivos. Además, el mayor grado de malignidad seis meses después de la cirugía predecía una peor calidad de vida global ($\beta = 0,33$; $t = 2,49$; $p = 0,007$).

Tabla III.21. Calidad de vida según el grado de malignidad del glioma. 6 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		
Calidad de vida		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Dimensión física	Glioma alto grado (N= 21)	19,52 (5,11)	2,71	2,13	0,23	1,27	0,215
	Glioma bajo grado (N= 7)	22,00 (5,00)					
Dimensión familiar	Glioma alto grado (N= 21)	16,94 (4,60)	1,52	1,60	0,17	0,95	0,351
	Glioma bajo grado (N= 7)	20,33 (4,25)					
Dimensión emocional	Glioma alto grado (N= 21)	15,81 (5,33)	2,11	1,88	0,19	1,12	0,273
	Glioma bajo grado (N= 7)	16,43 (3,60)					
Dimensión funcional	Glioma alto grado (N= 21)	11,57 (3,75)	4,32	1,51	0,40	2,85	0,009**
	Glioma bajo grado (N= 7)	17,71 (4,42)					
Escala específica	Glioma alto grado (N= 21)	44,29 (8,59)	8,55	2,70	0,37	3,17	0,004**
	Glioma bajo grado (N= 7)	56,57 (8,87)					
Calidad vida global	Glioma alto grado (N= 21)	105,71 (20,28)	16,47	5,61	0,33	2,94	0,007**
	Glioma bajo grado (N= 7)	130,14 (17,62)					

4.5.1.b) Corticoterapia

En la misma línea, los pacientes que en el momento de esta última valoración estaban recibiendo tratamiento con corticoides indicaron una peor calidad de vida en la dimensión emocional, definido como una puntuación significativamente menor en esta sub-escala ($\beta = -0,36$;

$t=-2,45$; $p=0,023$). En el resto de áreas y en la valoración global de la calidad de vida aunque también se observó una menor satisfacción por parte de este subgrupo de participantes, no se alcanzaron diferencias significativas entre ambos (Tabla III.22).

Tabla III.22. Calidad de vida según tratamiento corticoterapia. 6 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		
Calidad de vida		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Dimensión física	No corticoterapia (N= 19)	21,05 (4,97)	-3,85	2,34	-0,35	-1,65	0,114
	Si corticoterapia (N=9)	18,22 (5,14)					
Dimensión familiar	No corticoterapia (N= 19)	18,85 (4,86)	-1,50	1,58	-0,18	-0,95	0,354
	Si corticoterapia (N=9)	15,55 (3,55)					
Dimensión emocional	No corticoterapia (N= 19)	17,68 (3,89)	-4,02	1,64	-0,36	-2,45	0,023*
	Si corticoterapia (N=9)	12,33 (5,00)					
Dimensión funcional	No corticoterapia (N= 19)	14,42 (4,55)	-2,172	1,77	-0,21	-1,23	0,234
	Si corticoterapia (N=9)	10,33 (3,91)					
Escala específica	No corticoterapia (N= 19)	49,47 (10,10)	0,12	3,13	0,01	0,04	0,969
	Si corticoterapia (N=9)	42,89 (8,94)					
Calidad vida global	No corticoterapia (N= 19)	118,79 (19,70)	-6,21	6,80	-0,12	-0,91	0,371
	No corticoterapia (N= 19)	21,05 (4,97)					

4.5.1.c) Síntomas de ansiedad y depresión

A los seis meses de la cirugía se analizó la relación entre la calidad de vida y los síntomas de ansiedad y depresión mediante el estadístico de correlación de Pearson. En este momento de medida se observó que todas las dimensiones de la calidad de vida y su valoración global correlacionaron de forma inversa con los síntomas de depresión, mientras que los síntomas de ansiedad no se asociaban de forma significativa con la dimensión familiar-social (Tabla III.23). Los datos hallados han permitido confirmar la hipótesis de trabajo que asumía una robusta relación entre los síntomas de ansiedad y de depresión con la calidad de vida en pacientes con glioma. De tal forma que una mayor calidad de vida en las diferentes dimensiones de estos enfermos se asociaba con una menor presencia de manifestaciones de depresión y ansiedad seis meses después de la exéresis quirúrgica.

Tabla III.23. Correlaciones síntomas ansiedad y depresión con calidad de vida. 6 meses post-cirugía

	Ansiedad	Depresión
	Pearson (Significación)	Pearson (Significación)
Dimensión física	-0,687 (0,000)***	-0,536 (0,003)**
Dimensión familiar y social	-0,262 (0,178)	-0,435 (0,021)*
Dimensión emocional	-0,785 (0,000)***	-0,516 (0,005)**
Dimensión funcional	-0,530 (0,004)**	-0,797 (0,000)***
Dimensión específica	-0,503 (0,006)**	-0,779 (0,000)***
Calidad de vida global	-0,722 (0,000)***	-0,840 (0,000)***

La importante relación entre los síntomas de depresión y la calidad de vida seis meses después de la cirugía guió hacia la realización de diferentes análisis estadísticos que permitieran estudiar las diferencias en las dimensiones de la calidad de vida y en su valoración global en función de los síntomas de depresión. Para ello se aplicó un modelo de regresión lineal por el método de introducir, en el que las puntuaciones en la calidad de vida de los anteriores momentos de medida (pre-cirugía y tres meses) se incluyeron como variables a controlar. Como se refleja en la Tabla III.24, los resultados pusieron de manifiesto que los pacientes con un elevado número de síntomas de depresión a los seis meses después de la cirugía presentaban una peor calidad de vida global y en todas las dimensiones excepto la familiar-social.

Tabla III.24. Calidad de vida según síntomas de depresión. 6 meses post-cirugía

	Coefficientes no estandarizados		Coefficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Dimensión física	-0,47	0,18	-0,47	-2,58	0,016*
Dimensión familiar y social	-0,23	0,17	-0,25	-1,36	0,186
Dimensión emocional	-0,41	0,14	-0,42	-2,88	0,008**
Dimensión funcional	-0,57	0,12	-0,62	-4,60	0,000***
Dimensión específica	-0,93	0,32	-0,47	-2,94	0,007**
Calidad de vida global	-2,48	0,56	-0,57	-4,45	0,000***

4.5.1.d) Rendimiento neurocognitivo

En la Tabla III.25 se describen las correlaciones entre las variables neurocognitivas y la calidad de vida seis meses después de la cirugía, que al igual que en los otros dos momentos de medida una mayor calidad de vida se asociaba con un mejor rendimiento neurocognitivo en estos

individuos. Para ello, se aplicó el estadístico de Pearson cuando cumplían los criterios de normalidad y Spearman cuando no lo hacían.

Seis meses después de la cirugía se observó que la dimensión física de la calidad de vida no correlacionaba con el rendimiento neurocognitivo, mientras que una mejor calidad de vida emocional se asociaba con un mejor rendimiento en habilidades viso-constructivas ($r=0,44$; $p=0,022$). La dimensión familiar-social obtenía una correlación directa con el funcionamiento en diversos procesos neurocognitivos: reconocimiento visual de objetos ($r=0,39$; $p=0,038$), evocación categorial ($r=0,41$; $p=0,031$), memoria verbal inmediata ($r=0,39$; $p=0,040$), a corto con evocación libre ($r=0,44$; $p=0,019$), largo plazo con evocación libre ($r=0,39$; $p=0,040$) y con evocación con claves ($r=0,42$; $p=0,025$), así como en generación de alternativas ($r=0,40$; $p=0,033$). Mientras que las otras dos dimensiones de la calidad de vida (funcional y específica de tumores cerebrales) correlacionaban con todos los procesos, de tal forma que una mejor calidad de vida implicaba un mejor rendimiento neurocognitivo. En último lugar, la calidad de vida global se asociaba con todas las funciones neurocognitivas excepto con la velocidad del procesamiento de la información, como se refleja en la Tabla III.25.

Tabla III.25. Correlaciones de la calidad de vida y el rendimiento cognitivo. 6 meses post-cirugía

N= 28	Dimensión física	Dimensión familiar	Dimensión emocional	Dimensión funcional	Escala específica	Calidad vida global
Orientación (Escala orientación WMS-III)	$\rho: 0,22$ (0,257)	$P: 0,27$ (0,164)	$\rho: 0,24$ (0,225)	$\rho: 0,66$ (0,000)***	$\rho: 0,75$ (0,000)***	$\rho: 0,63$ (0,000)***
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	0,18 (0,349)	0,24 (0,224)	0,12 (0,538)	0,635 (000)***	0,49 (0,009)**	0,48 (0,009)**
Atención selectiva (Test Campana)	0,23 (0,240)	0,28 (0,146)	0,32 (0,094)	0,53 (0,004)**	0,46 (0,014)*	0,50 (0,007)**
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	$\rho: -0,08$ (0,649)	$\rho: -1,8$ (0,371)	$\rho: 0,03$ (0,864)	$\rho: -0,48$ (0,010)*	$\rho: -0,38$ (0,049)*	$\rho: -0,33$ (0,082)
Atención alternante (Trail Making Test B)	-0,25 (0,196)	-0,22 (0,262)	-0,08 (0,670)	-0,48 (0,010)*	0,51 (0,005)**	-0,45 (0,016)*
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	0,33 (0,084)	0,39 (0,038)*	0,23 (0,235)	0,67 (0,000)***	0,65 (0,000)***	0,64 (0,000)***
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	0,14 (0,487)	0,25 (0,199)	0,16 (0,420)	0,59 (0,001)**	0,51 (0,001)**	0,51 (0,006)**

N= 28	Dimensión física	Dimensión familiar	Dimensión emocional	Dimensión funcional	Escala específica	Calidad vida global
Habilidades visoconstructivas (Copia Figura Compleja Rey)	0,21 (0,293)	0,14 (0,490)	0,44 (0,020)*	0,62 (0,000)***	0,45 (0,003)**	0,55 (0,003)**
Evocación categorial (Fluidez semántica)	0,08 (0,687)	0,41 (0,031)*	0,003 (0,988)	0,51 (0,005)**	0,58 (0,001)**	0,47 (0,012)*
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	0,21 (0,287)	0,26 (0,184)	0,15 (0,455)	0,61 (0,001)**	0,72 (0,000)***	0,58 (0,001)**
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	0,31 (0,113)	0,39 (0,040)*	0,18 (0,357)	0,67 (0,000)***	0,69 (0,000)***	0,64 (0,000)***
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	0,28 (0,154)	0,44 (0,019)*	0,22 (0,249)	0,71 (0,000)***	0,66 (0,000)***	0,65 (0,000)***
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	0,34 (0,076)	0,37 (0,051)	0,016 (0,403)	0,68 (0,000)***	0,73 (0,000)***	0,66 (0,000)***
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	0,30 (0,124)	0,39 (0,040)*	0,12 (0,550)	0,64 (0,000)***	0,64 (0,000)***	0,59 (0,001)**
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	0,34 (0,074)	0,42 (0,025)*	0,23 (0,233)	0,72 (0,000)***	0,68 (0,000)***	0,67 (0,000)***
Reconocimiento verbal (TAVEC)	0,28 (0,149)	0,19 (0,342)	0,22 (0,262)	0,57 (0,002)**	0,64 (0,000)***	0,56 (0,002)**
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	0,23 (0,229)	0,18 (0,371)	0,31 (0,112)	0,54 (0,003)**	0,51 (0,006)**	0,50 (0,007)**
Control mental (Escala control mental WMS-III)	0,21 (0,274)	0,30 (0,117)	0,20 (0,304)	0,56 (0,002)**	0,67 (0,000)***	0,57 (0,001)**
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	0,25 (0,202)	0,36 (0,062)	0,19 (0,335)	0,58 (0,001)**	0,59 (0,001)**	0,55 (0,002)**
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	0,35 (0,071)	0,25 (0,195)	0,29 (0,132)	0,60 (0,001)**	0,59 (0,001)**	0,59 (0,001)**
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	0,07 (0,714)	0,40 (0,033)**	0,05 (0,783)	0,50 (0,006)**	0,58 (0,001)**	0,47 (0,011)*

A los seis meses de la cirugía se cumplen la hipótesis alternativa que asume la relación entre la mayor parte de las dimensiones de la calidad de vida y el rendimiento en un elevado número de procesos neurocognitivos. Así, seis meses después de la cirugía las dimensiones funcional y específica de los tumores cerebrales correlacionaron de forma directa con todos los dominios neurocognitivos valorados, excepto con la velocidad del procesamiento de la información y la atención alternante cuya relación era inversa.

Debido a la robusta correlación entre la calidad de vida global y el rendimiento neurocognitivo seis meses después de la exéresis de la lesión se analizó la presencia de diferencias en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas de acuerdo a la valoración global de la calidad de vida. Para ello se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con el método de

introducir, en el que además de esta variable se incluyeron la edad, nivel educativo y el rendimiento de cada dominio neurocognitivo previo y tres meses después de la cirugía para controlar su efecto (Tabla III.26).

Tabla III.26. Rendimiento cognitivo según la calidad de vida global. 6 meses postcirugía

	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN					
Orientación	0,04	0,02	0,37	2,24	0,039*
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	0,03	0,02	0,14	1,33	0,195
Atención selectiva (Test Campana)	0,05	0,05	0,14	1,00	0,327
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	0,33	0,55	0,14	0,61	0,549
Atención alternante (TMT-B)	-1,19	1,38	-0,17	-0,86	0,401
HABILIDADES VISIO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS					
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	0,51	0,023	0,20	2,23	0,040*
Organización visual	0,02	0,02	0,05	0,78	0,443
Habilidades viso-constructivas	0,07	0,04	0,16	1,58	0,128
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS					
Evocación categorial	0,03	0,05	0,07	0,63	0,537
Nominación verbal por confrontación	0,04	0,03	0,06	1,10	0,283
FUNCIONES MNÉSICAS					
Memoria verbal inmediata	0,40	0,13	0,43	3,18	0,006**
Memoria corto plazo: evocación libre	0,07	0,03	0,32	2,32	0,034*
Memoria corto plazo: evocación claves	0,08	0,03	0,38	2,40	0,029*
Memoria largo plazo: evocación libre	0,06	0,03	0,27	1,96	0,067
Memoria largo plazo: evocación claves	0,09	0,03	0,41	2,91	0,010*
Reconocimiento verbal	0,08	0,04	0,40	2,04	0,05
Memoria visual inmediata	0,03	0,05	0,07	0,58	0,565
FUNCIONES EJECUTIVAS					
Control mental	0,05	0,04	0,14	1,29	0,210
Memoria trabajo	0,02	0,02	0,15	1,26	0,220
Planificación	0,08	0,04	0,34	2,21	0,037*
Fluidez y generación de alternativas	0,02	0,07	0,02	0,24	0,813

Como puede evidenciarse, aquellos pacientes con una mejor calidad de vida global a los seis meses mostraban un rendimiento significativamente mejor en los siguientes dominios

neurocognitivos: orientación ($\beta = 0,37$; $t=2,24$; $p=0,039$), reconocimiento visual de objetos ($\beta = 0,20$; $t=2,23$; $p=0,040$), todos los procesos de memoria verbal excepto memoria verbal a largo plazo libre (ver Tabla III.26) y en habilidades de planificación ($\beta = 0,34$; $t=2,21$, $p=0,037$).

4.5.1.e) Otros factores sociodemográficos y médico-clínicos

Los análisis del modelo de regresión lineal en los que se covaria el efecto de la calidad de vida de los dos momentos de medida anteriores (pre-cirugía y tres meses), pusieron de manifiesto la ausencia de diferencias en la calidad de vida global y en cada dimensión seis meses después de la cirugía de acuerdo al resto de factores sociodemográficos y médico-clínicos: género, hemisferio afectado, crisis epilépticas, tipo de cirugía, tratamiento oncológico adyuvante, tipo de tratamiento oncológico y situación de la enfermedad (valorada mediante la RM).

En la Tabla III.27 se resume la información sobre la dirección de los datos de calidad de vida para cada factor. Algunos de los datos más relevantes por su tendencia a la significación estadística fueron que los pacientes con crisis epilépticas a los seis meses mostraban una peor calidad de vida global y en la dimensión funcional. En la misma línea, los enfermos con afectación en el hemisferio derecho mostraban una menor calidad de vida en la dimensión emocional a los seis meses de la cirugía respecto a aquellos con afectación en el hemisferio izquierdo.

Por tanto, para estos factores se acepta la hipótesis nula al no hallarse diferencias significativas en la calidad de vida global y de cada dimensión de acuerdo a los factores propuestos (hemisferio afectado, tipo de cirugía, tratamiento oncológico adyuvante, presencia de crisis epilépticas y situación de la enfermedad). Por el contrario para las variables género y tipo de tratamiento oncológico se acepta la hipótesis de trabajo que asume la ausencia de diferencias estadísticamente significativas para la calidad de vida en cada dimensión y global.

Tabla III.27. Variables moduladoras sin relación calidad de vida. 6 meses post-cirugía

Variable moduladora	Dirección de los resultados obtenidos
Genero	Los hombres obtuvieron una puntuación menor en cada una de las subescalas y en la calidad de vida global frente a las mujeres.
Crisis epilépticas	Los enfermos que presentaban crisis seis meses después de la cirugía mostraron un menor puntuación en la calidad de vida global y en todas las sub-escalas.
Cirugía	Los pacientes que fueron sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección lesión presentaron puntuaciones similares a aquellos que no en la calidad de vida seis meses después de la cirugía.
Hemisferio afectado	Los pacientes con el glioma en hemisferio izquierdo presentaron puntuaciones menores en la dimensión familia, funcional y específica, así como en la calidad de vida global. Aquellos con afectación en hemisferio derecho indicaron una peor calidad de vida en la dimensión emocional y ambos grupos de pacientes presentaban una similar calidad de vida física.
Progresión enfermedad (resultados RM)	Los resultados en calidad de vida de acuerdo a la situación de la enfermedad fueron dispares. Así los enfermos con empeoramiento de la enfermedad oncológica obtuvieron puntuaciones mayores en la escala física y menores en la familiar, funcional, específica y en la calidad de vida global. Para el área emocional las puntuaciones fueron similares.
Tratamiento oncológico adyuvante	No hay diferencias en la calidad de vida, aunque los pacientes que recibían tratamiento oncológico y aquellos en revisión oncológica presentaban menores puntuaciones en la calidad de vida tanto global como en las dimensiones respecto a los que no recibieron tratamiento oncológico.
Tipo de tratamiento oncológico	Los pacientes sometidos al régimen Stupp mostraron puntuaciones similares en las dimensiones física, familiar-social, emocional y funcional frente a los que recibieron otros tratamientos oncológicos adyuvantes. Para la dimensión específica de los tumores cerebrales y para la calidad de vida global los primeros pacientes obtuvieron puntuaciones menores, aunque no alcanzaron la significación estadística.

4.5.2. Síntomas de ansiedad y depresión

4.5.2.a) Rendimiento neurocognitivo

En este apartado se presentan los datos de la relación entre los síntomas de ansiedad y depresión y las variables neurocognitivas seis meses después de la resección quirúrgica. Para ello se aplicó el estadístico de Pearson para las variables que cumplían criterios de normalidad y Spearman para aquellas que no cumplían los criterios. De nuevo las relaciones halladas fueron inversas lo que suponía que un menor número de manifestaciones de ansiedad y depresión se asociaban con un mejor rendimiento neurocognitivo.

A los seis meses de la cirugía los síntomas de ansiedad correlacionaban de forma significativa únicamente con la memoria visual inmediata, de tal forma que un mejor rendimiento en este proceso neurocognitivo se asociaba con un menor número de síntomas de ansiedad. Para el resto de dominios aunque se observaron algunas tendencias a la significación no se hallaron otras correlaciones estadísticamente significativas (Tabla III.28).

Tabla III.28. Relación entre síntomas ansiedad y depresión y rendimiento neurocognitivo. 6 meses post-cirugía

N=28	Ansiedad	Depresión
ORIENTACIÓN/ ATENCIÓN		
Orientación (Escala orientación WMS-III)	ρ : -0,30 (0,119)	ρ : -0,71 (0,000)***
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	-0,31 80,109)	-0,58 (0,001)**
Atención selectiva (Test Campana)	-0,35 (0,068)	-0,60 (0,001)**
Velocidad procesamiento información (Trail Making Test A)	ρ : -0,03 (0,867)	ρ : 0,44 (0,018)*
Atención alternante (Trail Making Test B)	0,22 (0,257)	0,48 (0,009)**
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS		
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	-0,33 (0,083)	-0,66 (0,000)***
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	-0,25 (0,190)	-0,62 (0,000)***
Habilidades visoconstructivas (Copia Figura Compleja Rey)	-0,37 (0,053)	-0,66 (0,000)***
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS		
Evocación categorial (Fluidez semántica)	-0,11 (0,565)	-0,59 (0,001)**
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	-0,27 (0,169)	-0,71 (0,000)***
FUNCIONES MNÉSICAS		
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	-0,27 (0,156)	-0,79 (0,000)***
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	-0,29 (0,127)	-0,83 (0,000)***
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	-0,28 (0,142)	-0,84 (0,000)***
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	-0,24 8 (0,214)	-0,76 (0,000)***
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	-0,33 (0,087)	-0,82 (0,000)***
Reconocimiento verbal (TAVEC)	-0,27 (0,156)	-0,79 (0,000)***
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	-0,39 (0,041)*	-0,59 (0,001)**
FUNCIONES EJECUTIVAS		
Control mental (Escala control mental WMS-III)	-0,32 (0,096)	-0,60 (0,001)**
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	-0,23 (0,239)	-0,66 (0,000)***
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	-0,30 (0,116)	-0,63 (0,000)***
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	-0,19 (0,319)	-0,53 (0,004)**

Por el contrario, los síntomas de depresión correlacionaron significativamente con todos los dominios neurocognitivos, indicando que un mayor número de dichos síntomas se asociaba

con un peor rendimiento neurocognitivo para cada proceso a los seis meses de la cirugía. Por este motivo, se estudió de forma más exhaustiva el papel de los síntomas de depresión en el funcionamiento de estos procesos mediante modelos de regresión lineal, como se detallará a continuación. A partir de un modelo de regresión lineal se analizó la presencia de diferencias de acuerdo a los síntomas depresivos en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía. Además se incluyeron en el modelo la variable edad, nivel educativo y la puntuación obtenida en cada proceso neurocognitivo previa a la cirugía y tres meses después, para controlar su efecto sobre el funcionamiento neurocognitivo a los seis meses de la cirugía (Tabla III.29).

Los resultados hallados ponen de manifiesto que seis meses después de la cirugía, se observó que los enfermos con un mayor número de síntomas de depresión rendían significativamente peor en: orientación ($\beta = -0,62$; $t = -3,68$; $p = 0,002$), atención selectiva ($\beta = -0,28$; $t = -2,21$; $p = 0,042$), reconocimiento de objetos y detalles ($\beta = -0,20$; $t = -2,07$; $p = 0,05$), nominación verbal ($\beta = -0,15$; $t = -2,83$; $p = 0,012$) en todos los dominios de memoria verbal (Tabla III.29) y en memoria de trabajo ($\beta = -0,36$; $t = -2,70$; $p = 0,016$).

Tabla III.29. Rendimiento neurocognitivo según síntomas de depresión. 6 meses post-cirugía

	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN					
Orientación	-0,21	0,06	-0,53	-3,68	0,002*
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	-0,08	0,14	-0,07	-0,56	0,583
Atención selectiva (Test Campana)	-0,47	0,21	-0,28	-2,21	0,042*
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	-0,52	0,87	-0,04	-0,17	0,869
Atención alternante (TMT-B)	7,55	5,55	0,24	1,36	0,186
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS					
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	-0,21	0,10	-0,20	-2,07	0,05
Organización visual	-0,04	0,11	-0,03	-0,40	0,691
Habilidades viso-constructivas	-0,27	0,21	-0,15	-1,33	0,195
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS					
Evocación categorial	-0,38	0,23	-0,24	-1,63	0,123

	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Nominación verbal por confrontación	-0,37	0,13	-0,15	-2,83	0,012*
FUNCIONES MNÉSICAS					
Memoria verbal inmediata	-2,19	0,43	-0,57	-5,07	0,000***
Memoria corto plazo: evocación libre	-0,49	0,10	-0,54	-4,97	0,000***
Memoria corto plazo: evocación claves	-0,51	0,09	-0,63	-5,59	0,000***
Memoria largo plazo: evocación libre	-0,40	0,09	-0,46	-4,22	0,001**
Memoria largo plazo: evocación claves	-0,50	0,10	-0,58	-5,15	0,000***
Reconocimiento verbal	-0,59	0,13	-0,70	-4,62	0,000***
Memoria visual inmediata	-0,28	0,22	-0,16	-1,26	0,218
FUNCIONES EJECUTIVAS					
Control mental	-0,17	0,19	-0,11	-0,91	0,374
Memoria trabajo	-0,24	0,09	-0,36	-2,69	0,016*
Planificación	-0,38	0,20	-0,38	-1,93	0,071
Fluidez y generación de alternativas	-0,29	0,32	-0,09	-0,89	0,380

Por lo tanto, a los seis meses de la cirugía los pacientes con mayor número de síntomas de depresión presentaron un rendimiento significativamente menor en dominios de atención (orientación y atención selectiva), reconocimiento de objetos y detalles, funciones lingüísticas (evocación categorial y nominación verbal), en todos los procesos de memoria verbal y en habilidades de planificación.

4.5.2.b) Otros factores sociodemográficos y médico-clínicos

La Tabla III.30 incluye la información de los factores sociodemográficos y médico-clínicos para los que no se hallaron diferencias significativas en los síntomas de ansiedad y depresión para los pacientes con gliomas seis meses después de la cirugía, aspecto que obliga a aceptar la hipótesis nula para dichas variables moduladoras, excepto para las variables tratamiento oncológico adyuvante y tipo de tratamiento oncológico.

Algunos de los datos a destacar fueron tendencia a la significación en los síntomas de depresión de acuerdo la existencia de crisis epilépticas y el grado de malignidad del glioma. Así, a

los seis meses los pacientes con dichas crisis presentaban un mayor número de síntomas depresivos respecto a los que no, al igual los enfermos con gliomas de alto grado frente a aquellos con tumores de bajo grado.

Tabla III.30. Variables moduladoras sin relación con ansiedad y depresión. 6 meses post-cirugía

Variable moduladora	Dirección de los resultados obtenidos
Género	Las mujeres y los hombres mostraban un número de síntomas de ansiedad y depresión similar a los seis meses de la cirugía.
Historia psicopatológica previa	Las puntuaciones en la subescala ansiedad fueron similares entre los pacientes con y sin historia psicopatológica previa a los seis meses de la cirugía. Para la subescala de depresión los pacientes con antecedentes previos presentaron puntuaciones más elevadas en esta escala, lo que informa de mayor número de síntomas depresivos.
Crisis epilépticas	Los pacientes con crisis epilépticas presentaban un mayor número de síntomas de ansiedad y depresión frente a aquellos que no las manifestaban seis meses después de la cirugía
Corticoterapia	Los pacientes que estaban sometidos a corticoterapia seis meses después de la cirugía presentaban mayores puntuaciones en cada subescala. Aquellos con corticoides obtuvieron una puntuación media en la subescala depresión que indicaba sospecha de síntomas clínicos (10,00; D.E.: 5,31).
Hemisferio afectado	Los pacientes con el glioma en hemisferio izquierdo presentaron más síntomas de ansiedad. Las medias de depresión fueron similares entre ambos grupos, con mayor desviación estándar en pacientes con afectación de hemisferio izquierdo.
Grado de malignidad glioma	Los pacientes con gliomas de alto grado presentaron un mayor número de síntomas de depresión frente a los de bajo grado. Las puntuaciones en la subescala de ansiedad fueron similares en ambos subgrupos de pacientes.
Tratamiento oncológico adyuvante	Las puntuaciones en la subescala de ansiedad y depresión son similares entre los pacientes que recibían tratamiento a los seis meses respecto a aquellos que estaban en seguimiento médico y los que no habían recibido tratamiento oncológico adyuvante.
Tipo de tratamiento oncológico	Los pacientes que recibieron régimen Stupp obtuvieron puntuaciones en la subescala de ansiedad y de depresión similares a aquellos con otras modalidades de tratamientos oncológicos adyuvantes, seis meses después de la cirugía.
Progresión enfermedad (resultados RM)	Los resultados en ansiedad y depresión fueron similares entre los enfermos con empeoramiento de la enfermedad oncológica y aquellos que no sufrían progresión de la patología.

Para la correcta interpretación de los datos es necesario considerar que el tamaño de la muestra es pequeño, sobre todo para algunos niveles de las variables moduladoras (hemisferio izquierdo, grado bajo de malignidad del glioma, tratamiento oncológico adyuvante y tratamiento de corticoterapia), la potencia estadística está muy disminuida y no permite comprobar la hipótesis de forma adecuada.

4.5.3. Rendimiento neurocognitivo

En este apartado se resume la información comparativa de las pruebas neurocognitivas de acuerdo a los factores moduladores recogidos en la literatura científica, que se obtuvo mediante la realización de análisis de regresión lineal múltiple. En estos modelos además de incluir las variables a estudio, se consideraron la edad, el rendimiento en cada proceso de los anteriores momentos de medida (pre-cirugía y tres meses después) y el nivel educativo como variables a controlar en el rendimiento neurocognitivo. La información expuesta en el siguiente apartado se refiere únicamente a los resultados que alcanzaron la significación estadística en alguna de las pruebas neurocognitivas.

4.5.3.a) Grado de malignidad del glioma

La Tabla III.31 representa las diferencias de las puntuaciones neurocognitivas según el grado de malignidad del glioma seis meses después de la exéresis quirúrgica de la lesión. Aunque se observó un peor rendimiento en todas las pruebas para los enfermos con gliomas de alto grado, exclusivamente se exhibieron diferencias significativas en reconocimiento visual de objetos ($\beta = 0,21$; $t = 2,41$; $p = 0,024$) y en el proceso de atención alternante ($\beta = -0,31$; $t = -1,60$; $p = 0,032$).

Tabla III.31. Rendimiento cognitivo según grado de malignidad. 6 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	Glioma alto grado (N= 21)	11,14 (2,13)	-0,17	0,76	-0,04	-0,23	0,784
	Glioma bajo grado (N= 7)	12,43 (0,53)					
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	Glioma alto grado (N= 21)	10,24 (3,79)	0,40	1,08	0,04	0,37	0,716
	Glioma bajo grado (N= 7)	14,86 (3,62)					
Atención selectiva (Test Campana)	Glioma alto grado (N= 21)	27,90 (8,86)	-2,13	2,59	-0,12	-0,82	0,418
	Glioma bajo grado (N= 7)	33,57 (1,90)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	Glioma alto grado (N= 21)	113,19 (70,21)	-10,96	28,20	-0,07	-0,39	0,764
	Glioma bajo grado (N= 7)	48,71 (35,01)					
Atención alternante (TMT-B)	Glioma alto grado (N= 21)	292,33 (150,41)	-109,68	68,44	-0,31	-1,60	0,032*
	Glioma bajo grado (N= 7)	101,57 (61,26)					
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Glioma alto grado (N= 21)	9,71 (5,02)	2,94	1,22	0,21	2,41	0,024*
	Glioma bajo grado (N= 7)	19,43 (3,15)					
Organización visual	Glioma alto grado (N= 21)	17,48 (7,01)	-1,87	1,15	-0,12	-1,63	0,117
	Glioma bajo grado (N= 7)	24,79 (3,13)					
Habilidades viso-constructivas	Glioma alto grado (N= 21)	24,71 (10,04)	0,94	2,35	0,04	0,40	0,692
	Glioma bajo grado (N= 7)	31,43 (5,29)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	Glioma alto grado (N= 21)	11,95 (8,47)	-2,64	2,74	-0,12	-0,96	0,346
	Glioma bajo grado (N= 7)	23,29 (8,06)					
Nominación verbal por confrontación	Glioma alto grado (N= 21)	44,95 (13,31)	1,18	1,78	0,04	0,66	0,515
	Glioma bajo grado (N= 7)	58,14 (1,07)					
FUNCIONES MNÉSICAS							
Memoria verbal inmediata	Glioma alto grado (N= 21)	46,48 (19,83)	2,24	7,08	0,05	0,32	0,755
	Glioma bajo grado (N= 7)	69,86 (7,86)					
Memoria corto plazo: evocación libre	Glioma alto grado (N= 21)	8,57 (4,79)	-0,10	1,55	-0,01	-0,07	0,949
	Glioma bajo grado (N= 7)	14,43 (1,81)					
Memoria corto plazo: evocación claves	Glioma alto grado (N= 21)	9,71 (4,26)	1,04	1,58	0,10	0,66	0,518
	Glioma bajo grado (N= 7)	15,0 (1,15)					
Memoria largo plazo: evocación libre	Glioma alto grado (N= 21)	9,43 (4,59)	0,74	1,44	0,07	0,52	0,611
	Glioma bajo grado (N= 7)	15,00 (1,91)					
Memoria largo plazo: evocación claves	Glioma alto grado (N= 21)	10,00 (4,59)	0,92	1,56	0,09	0,59	0,562
	Glioma bajo grado (N= 7)	15,29 (1,25)					
Reconocimiento verbal	Glioma alto grado (N= 21)	13,52 (4,65)	0,35	1,85	0,04	0,19	0,853
	Glioma bajo grado (N= 7)	15,57 (1,13)					

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado			
Variable neurocognitiva			Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Memoria visual inmediata	Glioma alto grado (N= 21)	13,86 (8,46)	-2,96	2,65	-0,14	-1,12	0,275	
	Glioma bajo grado (N= 7)	21,57 (8,77)						
FUNCIONES EJECUTIVAS								
Control mental	Glioma alto grado (N= 21)	15,95 (7,45)	2,29	2,21	0,12	1,04	0,309	
	Glioma bajo grado (N= 7)	27,00 (3,56)						
Memoria trabajo	Glioma alto grado (N= 21)	4,62 (3,22)	0,88	1,09	0,10	0,81	0,427	
	Glioma bajo grado (N= 7)	10,00 (2,24)						
Planificación	Glioma alto grado (N= 21)	5,90 (5,03)	0,38	2,47	0,03	0,15	0,878	
	Glioma alto grado (N= 21)	11,71 (4,31)						
Fluidez y generación de alternativas	Glioma bajo grado (N= 7)	41,14 (15,62)	-3,63	3,97	-0,10	-0,92	0,369	
	Glioma alto grado (N= 21)	21,52 (14,30)						

De acuerdo a la información expuesta se cumple de forma parcial la hipótesis de trabajo que indicaba un peor rendimiento neurocognitivo para procesos relativos a las funciones ejecutivas y atención seis meses después de la cirugía para los pacientes con glioma de alto grado respecto a aquellos de bajo grado.

4.5.3.b) Corticoterapia

Bajo estas líneas se muestran los datos referentes a las comparaciones en las pruebas neurocognitivas según la administración de corticoides en la valoración seis meses de la cirugía (Tabla III.32). Los pacientes que estaban sometidos a este tratamiento obtuvieron un peor rendimiento en todas las pruebas aplicadas, aunque sólo se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el proceso de evocación con claves de la memoria verbal a largo plazo ($\beta = 0,28$; $t = -2,26$; $p = 0,034$). Además para los procesos de memoria verbal (inmediata y a corto plazo) se observó una tendencia a la significación estadística, con peor rendimiento para aquellos que recibían corticoides a los seis meses.

Tabla III.32. Rendimiento cognitivo según corticoterapia. 6 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	Si corticoterapia (N=9)	10,89 (2,20)	0,35	0,762	0,08	0,46	0,649
	No corticoterapia (N=19)	11,74 (1,79)					
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	Si corticoterapia (N=9)	10,67 (3,39)	0,18	0,96	0,02	0,19	0,854
	No corticoterapia (N=19)	11,74 (4,59)					
Atención selectiva (Test Campana)	Si corticoterapia (N=9)	24,56 (12,05)	-1,96	2,31	-0,10	-0,85	0,404
	No corticoterapia (N=19)	31,58 (4,06)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	Si corticoterapia (N=9)	105,89 (57,78)	-21,0	27,89	-0,13	-0,75	0,460
	No corticoterapia (N=19)	92,89 (74,54)					
Atención alternante (TMT-B)	Si corticoterapia (N=9)	334,00 (196,14)	84,50	62,11	0,24	1,36	0,188
	No corticoterapia (N=19)	202,32 (118,40)					
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Si corticoterapia (N=9)	9,56 (6,02)	-0,48	1,10	-0,03	-0,43	0,670
	No corticoterapia (N=19)	13,37 (6,15)					
Organización visual	Si corticoterapia (N=9)	16,67 (6,71)	-0,06	1,04	-0,00	-0,06	0,954
	No corticoterapia (N=19)	20,55 (6,95)					
Habilidades viso-constructivas	Si corticoterapia (N=9)	21,00 (10,63)	-0,92	2,19	-0,04	-0,42	0,678
	No corticoterapia (N=19)	28,95 (7,93)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	Si corticoterapia (N=9)	12,56 (8,50)	-2,62	2,33	-0,12	-1,12	0,274
	No corticoterapia (N=19)	15,84 (10,15)					
Nominación verbal por confrontación	Si corticoterapia (N=9)	45,11 (9,94)	-0,94	1,58	-0,03	-0,59	0,559
	No corticoterapia (N=19)	49,74 (14,03)					
FUNCIONES MNÉSICAS							
Memoria verbal inmediata	Si corticoterapia (N=9)	41,00 (20,81)	-11,36	5,70	-0,25	-1,99	0,059
	No corticoterapia (N=19)	57,68 (18,17)					
Memoria corto plazo: evocación libre	Si corticoterapia (N=9)	7,33 (4,87)	-2,26	1,26	-0,20	-1,78	0,089
	No corticoterapia (N=19)	11,32 (4,55)					
Memoria corto plazo: evocación claves	Si corticoterapia (N=9)	8,78 (4,60)	-2,47	1,32	-0,24	-1,88	0,074
	No corticoterapia (N=19)	12,11 (3,94)					
Memoria largo plazo: evocación libre	Si corticoterapia (N=9)	8,22 (4,35)	-1,92	1,35	-0,18	-1,43	0,169
	No corticoterapia (N=19)	12,05 (4,50)					
Memoria largo	Si corticoterapia (N=9)	8,56 (4,75)	-3,00	1,32	-0,28	-2,26	0,034*

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado			
Variable neurocognitiva			Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
plazo: evocación claves	No corticoterapia (N=19)	12,63 (4,06)						
Reconocimiento verbal	Si corticoterapia (N=9)	12,89 (4,99)	-2,46	1,54	-0,26	-1,60	0,125	
	No corticoterapia (N=19)	14,58 (3,70)						
Memoria visual inmediata	Si corticoterapia (N=9)	10,67 (8,06)	-2,03	2,50	-0,10	-0,81	0,426	
	No corticoterapia (N=19)	18,21 (8,62)						
FUNCIONES EJECUTIVAS								
Control mental	Si corticoterapia (N=9)	14,89 (6,92)	-1,63	1,77	-0,09	-0,92	0,367	
	No corticoterapia (N=19)	20,53 (8,33)						
Memoria trabajo	Si corticoterapia (N=9)	4,22 (3,19)	-0,72	1,04	-0,08	-0,70	0,494	
	No corticoterapia (N=19)	6,79 (3,85)						
Planificación	Si corticoterapia (N=9)	3,67 (5,07)	-1,89	1,714	-0,16	-1,10	0,283	
	No corticoterapia (N=19)	9,11 (4,76)						
Fluidez y generación de alternativas	Si corticoterapia (N=9)	22,64 (13,40)	-1,43	3,43	-0,04	-0,42	0,681	
	No corticoterapia (N=19)	28,21 (16,60)						

4.5.3.c) Progresión de la enfermedad (resultados de la RM)

En la Tabla III.33 se exponen los datos comparativos de las pruebas neurocognitivas según los resultados aportados por los neuro-radiólogos en la prueba de neuroimagen (Resonancia Magnética) realizadas en los quince días anteriores o posteriores a la valoración neurocognitiva de los seis meses posterior a la cirugía.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en amplitud atencional y habilidades de planificación seis meses después de la cirugía de acuerdo a esta variable. Así, los pacientes con progresión de la enfermedad en este momento de medida presentaban un peor rendimiento en amplitud atencional ($\beta = -0,28$; $t = -3,23$; $p = 0,004$) y en habilidades de planificación ($\beta = -0,37$; $t = -2,11$; $p = 0,047$), respecto a aquellos que no mostraban progresión radiológica del glioma. En el resto de pruebas excepto en orientación y reconocimiento verbal, el rendimiento de

los pacientes con progresión de la enfermedad fue menor, aunque no se evidenciaron diferencias significativas.

Tabla III.33. Rendimiento cognitivo según situación enfermedad. 6 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	No progresión RM = 14	12,21 (0,80)	-0,35	0,21	-0,18	-1,64	0,116
	Si progresión RM = 10	11,50 (1,08)					
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	No progresión RM = 14	13,64 (2,98)	-1,93	0,60	-0,28	-3,23	0,004**
	Si progresión= RM = 10	10,20 (3,22)					
Atención selectiva (Test Campana)	No progresión RM = 14	29,86 (4,11)	-2,23	1,83	-0,17	-1,22	0,237
	Si progresión RM = 10	22,20 (9,96)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	No progresión RM = 14	66,79 (53,65)	11,85	16,02	0,10	0,74	0,468
	Si progresión RM = 10	109,80 (59,03)					
Atención alternante (TMT-B)	No progresión RM = 14	203,93 (186,66)	-34,56	67,11	-0,10	-0,51	0,623
	Si progresión RM = 10	275,50 (132,77)					
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	No progresión RM = 14	15,29 (4,94)	0,85	1,16	0,07	0,74	0,469
	Si progresión RM = 10	10,70 (5,91)					
Organización visual	No progresión RM = 14	22,43 (4,83)	-0,16	0,84	-0,02	-0,19	0,848
	Si progresión RM = 10	19,25 (5,15)					
Habilidades viso-constructivas	No progresión RM = 14	30,39 (6,32)	-1,40	1,75	-0,10	-0,80	0,433
	Si progresión RM = 10	25,30 (7,45)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	No progresión RM = 14	20,71 (8,44)	-3,40	1,85	-0,19	-1,83	0,082
	Si progresión RM = 10	10,90 (6,19)					
Nominación verbal por confrontación	No progresión RM = 14	53,29 (5,63)	-1,32	0,83	-0,10	-1,59	0,128
	Si progresión RM = 10	50,50 (7,93)					
FUNCIONES MNÉSICAS							
Memoria verbal inmediata	No progresión RM = 14	58,71 (14,98)	0,39	3,00	0,01	0,13	0,899
	Si progresión RM = 10	55,20 (14,08)					
Memoria corto plazo: evocación libre	No progresión RM = 14	12,07 (4,23)	-1,34	0,85	-0,16	-1,57	0,132
	Si progresión RM = 10	10,00 (3,83)					
Memoria corto plazo: evocación claves	No progresión RM = 14	12,64 (3,65)	-1,12	0,70	-0,17	-1,59	0,128
	Si progresión RM = 10	11,30 (2,45)					
Memoria largo plazo: evocación libre	No progresión RM = 14	12,43 (3,99)	-1,14	0,61	-0,16	-1,88	0,075
	Si progresión RM = 10	11,40 (2,95)					
Memoria largo plazo: evocación claves	No progresión RM = 14	12,93 (3,89)	-1,22	0,65	-0,17	-1,88	0,075
	Si progresión RM = 10	11,60 (2,91)					

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado			
Variable neurocognitiva			Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Reconocimiento verbal	No progresión RM = 14	15,00 (1,36)	0,16	0,47	0,07	0,34	0,733	
	Si progresión RM = 10	15,40 (0,97)						
Memoria visual inmediata	No progresión RM = 14	18,46 (8,09)	-,067	1,78	-0,04	-0,37	0,711	
	Si progresión RM = 10	15,50 (7,88)						
FUNCIONES EJECUTIVAS								
Control mental	No progresión RM = 14	22,86 (6,95)	-1,13	1,84	-0,08	-0,61	0,547	
	Si progresión RM = 10	17,10 (6,87)						
Memoria trabajo	No progresión RM = 14	7,86 (3,37)	-1,18	0,98	-0,17	-1,20	0,243	
	Si progresión R M = 10	5,30 (3,06)						
Planificación	No progresión RM = 14	9,93 (4,14)	-3,92	1,85	-0,37	-2,11	0,047*	
	Si progresión RM = 10	5,80 (6,05)						
Fluidez y generación de alternativas	No progresión RM = 14	36,21 (11,62)	-5,90	3,12	-0,22	-1,88	0,074	
	Si progresión RM = 10	21,90 (11,22)						

Por tanto para el factor progresión de la enfermedad (resultados de la RMN) se cumplió parcialmente la hipótesis de trabajo ya que se observó un rendimiento significativamente menor en procesos atencionales (amplitud atencional) y ejecutivos (planificación) en aquellos individuos con progresión de la enfermedad seis meses después de la cirugía.

4.5.3.d) Tipo de cirugía aplicada

A diferencia del segundo momento de medida, a los seis meses de la cirugía se obtuvieron parte de los resultados esperados al hallarse diferencias estadísticamente significativas en determinados procesos ejecutivos y en nominación verbal de acuerdo al tipo de procedimiento quirúrgico aplicado previamente (Tabla III.34). Así, los pacientes sometidos a mapeo intraoperatorio durante la exéresis del tumor presentaron un menor rendimiento en memoria de trabajo ($\beta = -0,23$; $t = -2,25$; $p = 0,034$) y, por el contrario, mejor funcionamiento para tareas de planificación ($\beta = -0,46$; $t = -3,09$; $p = 0,005$) y en nominación verbal ($\beta = 0,10$; $t = 2,14$; $p = 0,045$), respecto a aquellos a los que se les sometió a craneotomía convencional. Para el resto de funciones cognitivas se identificaron resultados dispares del rendimiento neurocognitivo.

Tabla III.34. Rendimiento cognitivo según modalidad de cirugía. 6 meses post-cirugía

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
ATENCIÓN/ORIENTACIÓN							
Orientación	Craneotomía convencional N= 18	11,11 (2,25)	0,18	0,59	0,05	0,31	0,759
	Mapeo intraoperatorio N= 10	12,10 (0,99)					
Amplitud atencional total (Dígitos WMS-III)	Craneotomía convencional N= 18	10,94 (8,26)	-0,35	0,85	-0,04	-0,41	0,685
	Mapeo intraoperatorio N= 10	12,20 (4,24)					
Atención selectiva (Test Campana)	Craneotomía convencional N= 18	28,00 (9,65)	0,24	1,87	0,01	0,13	0,898
	Mapeo intraoperatorio N= 10	31,70 (3,16)					
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	Craneotomía convencional N= 18	95,28 (74,36)	18,64	22,23	0,13	0,84	0,410
	Mapeo intraoperatorio N= 10	100,30 (61,10)					
Atención alternante (TMT-B)	Craneotomía convencional N= 18	234,67 (130,28)	32,29	51,95	0,10	0,62	0,540
	Mapeo intraoperatorio N= 10	262,60 (203,50)					
HABILIDADES VISO-ESPACIALES Y CONSTRUCTIVAS							
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	Craneotomía convencional N= 18	11,22 (6,42)	0,37	0,94	0,03	0,39	0,699
	Mapeo intraoperatorio N= 10	13,80 (5,92)					
Organización visual	Craneotomía convencional N= 18	18,50 (7,96)	-0,83	0,89	-0,06	-0,93	0,360
	Mapeo intraoperatorio N= 10	20,75 (4,87)					
Habilidades viso-constructivas	Craneotomía convencional N= 18	26,11 (10,91)	0,65	1,72	0,03	0,38	0,709
	Mapeo intraoperatorio N= 10	26,90 (6,61)					
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS							
Evocación categorial	Craneotomía convencional N= 18	12,89 (8,97)	0,91	2,11	0,05	0,43	0,673
	Mapeo intraoperatorio N= 10	18,20 (10,28)					
Nominación verbal por confrontación	Craneotomía convencional N= 18	46,61 (15,05)	2,52	1,19	0,10	2,14	0,045*
	Mapeo intraoperatorio N= 10	51,20 (7,27)					
FUNCIONES MNÉSICAS							
Memoria verbal inmediata	Craneotomía convencional N= 18	51,11 (21,54)	1,18	5,30	0,03	0,22	0,826
	Mapeo intraoperatorio N= 10	54,5 (18,70)					
Memoria corto plazo: evocación libre	Craneotomía convencional N= 18	9,72 (5,07)	0,56	1,116	0,05	0,50	0,622
	Mapeo intraoperatorio N= 10	10,60 (4,90)					
Memoria corto plazo: evocación claves	Craneotomía convencional N= 18	10,94 (4,70)	0,433	1,17	0,05	0,37	0,715
	Mapeo intraoperatorio N= 10	11,20 (3,97)					

			Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
Variable neurocognitiva		Media (D.E.)	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Memoria largo plazo: evocación libre	Craneotomía convencional N= 18	10,83 (4,88)	0,956	1,12	0,10	0,85	0,402
	Mapeo intraoperatorio N= 10	10,80 (4,73)					
Memoria largo plazo: evocación claves	Craneotomía convencional N= 18	11,17 (4,85)	0,946	1,21	0,10	0,78	0,442
	Mapeo intraoperatorio N= 10	11,60 (4,43)					
Reconocimiento verbal	Craneotomía convencional N= 18	13,50 (5,03)	0,83	1,39	0,10	0,60	0,553
	Mapeo intraoperatorio N= 10	15,00 (1,41)					
Memoria visual inmediata	Craneotomía convencional N= 18	15,47 (9,57)	1,85	1,91	,10	0,97	0,343
	Mapeo intraoperatorio N= 10	16,35 (8,47)					
FUNCIONES EJECUTIVAS							
Control mental	Craneotomía convencional N= 18	18,33 (8,42)	1,43	1,60	0,08	0,89	0,380
	Mapeo intraoperatorio N= 10	19,40 (8,26)					
Memoria trabajo	Craneotomía convencional N= 18	6,39 (3,85)	-1,83	0,81	-0,23	-2,25	0,034*
	Mapeo intraoperatorio N= 10	5,20 (3,80)					
Planificación	Craneotomía convencional N= 18	6,39 (6,04)	-5,09	1,65	-0,46	-3,09	0,005**
	Mapeo intraoperatorio N= 10	11,30 (4,40)					
Fluidez y generación de alternativas	Craneotomía convencional N= 18	51,20 (7,27)	-4,35	2,82	-0,14	-1,54	0,135
	Mapeo intraoperatorio N= 10	26,83 (17,11)					

De acuerdo a la información expuesta se puede considerar el cumplimiento de forma parcial de la hipótesis de trabajo al hallarse un mejor rendimiento en nominación verbal a los seis meses en aquellos pacientes sometidos a mapeo intraoperatorio durante la resección quirúrgica. Sin embargo no se observaron diferencias significativas para el resto de funciones propuestas.

4.5.3.e) Varianza del rendimiento neurocognitivo a los seis meses de la cirugía en función de los factores médico-clínicos

Para los dominios neurocognitivos en los que se obtuvieron diferencias significativas de acuerdo a más de dos factores médico-clínicos a los seis meses de la cirugía, se realizó análisis de regresión lineal por el método Stepwise. El objetivo de estos era determinar la varianza de los

factores en cada proceso neurocognitivo y en los que además se incluyó como variables a controlar las puntuaciones neurocognitivas de los dos momentos de medida previos (pre-cirugía y tres meses).

En la Tabla III.35 se reflejan los datos del modelo de regresión lineal para la variable dependiente reconocimiento de objetos y detalles. En él se incluyeron como factores explicativos la calidad de vida global, grado de malignidad del glioma, síntomas depresión, la edad y el nivel educativo. Además se consideraron las puntuaciones de reconocimiento de objetos y detalles de los dos momentos de medida anteriores (pre-cirugía y tres meses).

Tabla III.35. Resumen del análisis de regresión para el reconocimiento visual de objetivos y detalles a los 6 meses

Variables en la ecuación					
	Coefficientes no estandarizados		Coefficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Reconocimiento objetos y detalles 3 meses	0,48	0,15	0,44	3,33	0,003
Calidad de vida global 6 meses	0,05	0,02	0,16	2,29	0,032
Reconocimiento objetos y detalles pre-cirugía	0,33	0,12	0,33	2,80	0,010
Grado malignidad glioma	-2,44	1,1	-0,17	-2,16	0,041
Constante	-0,59	2,74		-0,21	0,832
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Edad	-0,08	-0,94	0,355	0,02	0,43
Síntomas depresión 6 meses	-0,15	-1,33	0,196	-0,27	0,27
Nivel educativo	-0,45	-0,41	0,687	-0,90	0,29

El análisis indicó la calidad de vida global ($p=0,032$) y el grado de malignidad del glioma ($p=0,041$), junto con las puntuaciones de reconocimiento de objetos y detalles pre-cirugía ($p=0,010$) y a los tres meses ($p=0,003$) explicaban el 92% de la varianza del proceso neurocognitivo de reconocimiento de objetos y detalles a los seis meses ($R^2=0,92$). Por el contrario, las variables edad y síntomas de depresión se excluyeron del modelo y perdieron la significación estadística.

En la Tabla III.36 se resume el modelo para la variable dependiente planificación que consideraba como factores explicativos la edad, nivel educativo, síntomas de depresión, calidad de vida global, tipo de cirugía y progresión de la enfermedad (resultados de la RMN); y como variables a controlar las puntuaciones de planificación del momento pre-cirugía y de los tres meses después.

Tabla III.36. Resumen del análisis de regresión para las habilidades de planificación a los 6 meses

Variables en la ecuación					
	Coefficientes no estandarizados		Coefficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Edad	-0,19	0,07	-0,46	-2,81	0,010
Síntomas depresión	-0,52	0,21	-0,41	-2,52	0,020
Constante	21,40	3,46		6,18	0,000
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Planificación pre-cirugía	0,06	0,24	0,809	0,05	0,44
Planificación 3 meses	0,03	0,15	0,885	0,03	0,76
Calidad vida global 6 meses	0,17	0,59	0,562	0,13	0,31
Tipo de cirugía	-0,23	-1,45	0,162	-0,31	0,91
Progresión enfermedad (RMN)	-0,29	-1,95	0,065	-0,40	0,96
Nivel educativo	0,10	0,47	0,645	0,10	0,58

Los resultados manifestaban que los síntomas de depresión a los seis meses ($p=0,020$) y la variable edad ($p=0,010$) explicaban el 50% de la varianza ($R^2= 0,50$) del dominio ejecutivo de planificación a los seis meses de la cirugía. El resto de factores médico-clínicos considerados perdieron la significación estadística y fueron excluidos del modelo.

5.3.f) Otros factores médico-clínicos

En la Tabla III.37 se resume la información de los factores médico-clínicos para los que no se obtuvieron diferencias significativas en el rendimiento neurocognitivo seis meses después de la cirugía.

Tabla III.37. Variables moduladoras sin relación con rendimiento neurocognitivo. 6 meses post-cirugía

Variable moduladora	Dirección de los resultados obtenidos
Hemisferio afectado	Los pacientes con afectación en hemisferio izquierdo mostraron puntuaciones inferiores frente a los de hemisferio derecho en la mayor parte de procesos valorados, excepto para habilidades viso-constructivas y atención selectiva.
Tratamiento oncológico adyuvante	Los pacientes que no recibieron tratamiento oncológico adyuvante obtuvieron puntuaciones neurocognitivas más elevadas a los seis meses respecto a aquellos que estaban en tratamiento o lo habían finalizado en este momento de medida.
Tipo de tratamiento oncológico	A los seis meses el rendimiento neurocognitivo entre los pacientes en régimen de Stupp y aquellos que estaban recibiendo otros tratamiento oncológicos fue similar para la mayor parte de los procesos valorados

4.6. Variables predictoras de la calidad de vida de los seis meses de la cirugía

Con el objetivo de reconocer las variables psicológicas que desde los primeros momentos de la enfermedad pueden predecir la calidad de vida de los pacientes con gliomas seis meses después de la cirugía, se realizaron diferentes análisis estadísticos entre estos factores. En primer lugar, se analizó la presencia de correlación mediante el estadístico de Pearson para las variables que cumplían criterios de normalidad y Spearman para aquellas que no cumplían estos criterios (Tabla III.38). Las dimensiones física y emocional no presentaron correlación con los factores psicológicos mientras que un mayor bienestar familiar-social se asociaba con un mejor rendimiento en varios procesos antes de la cirugía: orientación, reconocimiento visual de objetos, nominación verbal y control mental.

Por otra parte, la calidad de vida global y el resto de dimensiones de los seis meses después de la cirugía correlacionaron con un elevado número de dominios neurocognitivos y con los síntomas depresivos del momento previo a la cirugía, como se evidencia en la Tabla III.38.

Tabla III.38. Relación entre la calidad de vida 6 meses post-cirugía y variables neurocognitivas y síntomas de ansiedad y depresión previos a la cirugía

	Dimensión física	Dimensión familiar	Dimensión emocional	Dimensión funcional	Escala específica	Calidad vida global
ORIENTACIÓN/ATENCIÓN						
Orientación (Escala orientación WMS-III)	0,26 (0,177)	0,44 (0,019)*	0,65 (0,000)***	0,49 (0,008)**	0,35 (0,064)	0,50 (0,002)**
Amplitud atencional (Dígitos WMS-III)	0,28 (0,145)	0,27 (0,166)	0,20 (0,309)	0,28 (0,143)	0,26 (0,173)	0,34 (0,078)
Atención selectiva (Test Campana)	-0,16 (0,406)	0,37 (0,050)	-0,006 (0,977)	-0,15 (0,438)	-0,15 (0,459)	-0,07 (0,723)
Velocidad procesamiento información (TMT-A)	-0,09 (0,654)	-0,33 (0,090)	-0,34 (0,0,76)	-0,35 (0,067)	-0,24 (0,209)	-0,34 (0,076)
Atención alternante (TMT-B)	-0,14 (0,476)	-0,25 (0,193)	-0,26 (0,182)	-0,28 (0,142)	-0,38 (0,048)*	-0,37 (0,054)
HABILIDADES VISOESPACIALES						
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles (Figuras incompletas WAIS)	0,21 (0,277)	0,47 (0,011)*	0,16 (0,407)	0,51 (0,005)**	0,49 (0,008)**	0,50 (0,006)**
Organización visual (Test de Organización visual Hooper)	0,15 (0,44)	0,29 (0,129)	0,29 (0,134)	0,55 (0,002)**	0,46 (0,014)*	0,48 (0,010)*
Habilidades visoconstructivas (Copia Figura Compleja Rey)	0,26 (0,175)	0,09 (0,641)	0,32 (0,092)	0,38 (0,047)*	0,30 (0,116)	0,37 (0,054)
HABILIDADES LINGÜÍSTICAS						
Evocación categorial (Fluidez semántica)	0,17 (0,375)	0,12 (0,551)	0,03 (0,876)	0,30 (0,126)	0,46 (0,014)*	0,34 (0,076)
Nominación verbal por confrontación (Test de Vocabulario Boston)	0,15 (0,444)	0,40 (0,035)*	0,16 (0,420)	0,43 (0,023)*	0,44 (0,019)*	0,43 (0,021)*
HABILIDADES MNÉSICAS						
Memoria verbal inmediata (TAVEC)	0,17 (0,398)	0,30 (0,125)	0,17 (0,382)	0,42 (0,025)*	0,47 (0,012)*	0,43 (0,022)*
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación libre	0,08 (0,670)	0,20 (0,316)	0,10 (0,622)	0,37 (0,050)	0,33 (0,084)	0,31 (0,111)
Memoria corto plazo (TAVEC) evocación claves	0,24 (0,210)	0,25 (0,190)	0,30 (0,120)	0,41 (0,032)*	0,32 (0,091)	0,40 (0,033)*
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación libre	0,17 (0,375)	0,31 (0,113)	0,12 (0,553)	0,39 (0,038)*	0,35 (0,068)	0,36 (0,057)
Memoria largo plazo (TAVEC) evocación claves	0,28 (0,154)	0,32 (0,101)	0,21 (0,289)	0,43 (0,022)*	0,43 (0,024)*	0,45 (0,015)*
Reconocimiento verbal (TAVEC)	0,06 (0,764)	0,24 (0,227)	0,22 (0,262)	0,29 (0,136)	0,35 (0,067)	0,33 (0,090)
Memoria visual inmediata (Figura Compleja Rey)	0,34 (0,080)	0,24 (0,209)	0,29 (0,135)	0,50 (0,007)**	0,46 (0,014)*	0,50 (0,007)**
FUNCIONES EJECUTIVAS						

	Dimensión física	Dimensión familiar	Dimensión emocional	Dimensión funcional	Escala específica	Calidad vida global
Control mental (Escala control mental WMS-III)	0,31 (0,113)	0,42 (0,026)*	0,30 (0,116)	0,48 (0,009)**	0,37 (0,050)	0,49 (0,009)**
Memoria trabajo (Escala Letras y Números WMS-III)	0,30 (0,125)	0,36 (0,060)	0,34 (0,080)	0,53 (0,004)**	0,45 (0,015)*	0,53 (0,004)**
Planificación (Mapa del Zoo BADS)	0,23 (0,232)	0,36 (0,060)	0,19 (0,323)	0,53 (0,003)**	0,35 (0,064)	0,44 (0,018)*
Fluidez y generación de alternativas (FAS)	0,13 (0,501)	0,29 (0,128)	0,17 (0,387)	0,43 (0,022)*	0,49 (0,008)**	0,44 (0,020)*
SÍNTOMAS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN						
Ansiedad	-0,32 (0,10)	0,06 (0,746)	-0,42 (0,026)	0,04 (0,836)	-0,04 (0,842)	-0,16 (0,405)
Depresión	-0,38 (0,045)*	-0,10 (0,621)	-0,50 (0,006)**	-0,44 (0,018)*	-0,44 (0,019)*	-0,51 (0,005)**

Para cada una de las variables de la calidad de vida se realizó in análisis de regresión por el método Stepwise, en el que se incluyeron:

- Variable dependiente: dimensión funcional de la calidad de vida a los seis meses de la cirugía y como predictoras aquellas variables psicológicas del momento previo a la cirugía con las que mostraba una correlación significativa (orientación, ambos procesos de las habilidades viso-espaciales, nominación verbal, diferentes procesos de memoria verbal, memoria visual inmediata, todos los procesos ejecutivos y síntomas depresivos) (Tabla III.39).
- Variable dependiente: dimensión específica de tumores cerebrales de la calidad de vida a los seis meses de la cirugía y como predictoras aquellas variables psicológicas del momento previo a la cirugía con las que mostraba una correlación significativa (atención alternante, ambos procesos de las habilidades viso-espaciales, evocación categorial y nominación verbal, memoria verbal y visual inmediata, memoria verbal a largo plazo con claves, memoria de trabajo, fluidez y generación de alternativas, y los síntomas de depresión) (Tabla III.40).
- Variable dependiente: calidad de vida global los seis meses de la cirugía y como predictoras aquellas variables psicológicas del momento previo a la cirugía con las que

mostraba una correlación significativa (orientación, todos los procesos de las habilidades viso-espaciales y viso-constructivas, evocación categorial y nominación verbal, memoria verbal y visual inmediata, memoria verbal a corto y largo plazo con claves, todos los procesos ejecutivos y síntomas depresivos) (Tabla III.41).

Como se resumen en la Tabla III.39, para la dimensión funcional de la calidad de vida de los seis meses las variables que resultaron predictoras fueron el proceso de organización visual pre-cirugía ($p=0,007$) y los síntomas de depresión previos ($p=0,049$) ($R^2=0,405$).

Tabla III.39. Dimensión funcional 6 meses postcirugía según variables psicológicas precirugía

Variables en la ecuación					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Organización visual	0,34	0,11	0,47	2,97	0,007
Síntomas depresión	-0,37	0,18	-0,33	-2,07	0,049
Constante	9,00	2,86		3,14	0,004
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	0,19	0,80	0,433	0,16	0,44
Orientación	0,15	0,70	0,489	0,14	0,51
Nominación verbal por confrontación	-0,001	-0,003	0,997	-0,001	0,52
Memoria verbal inmediata	0,12	0,66	0,514	0,13	0,72
Memoria corto plazo: evocación claves	0,12	0,64	0,528	0,13	0,74
Memoria largo plazo: evocación libre	0,12	0,66	0,513	0,13	0,77
Memoria largo plazo: evocación claves	0,13	0,71	0,484	0,14	0,72
Memoria visual inmediata	0,05	0,20	0,846	0,04	0,35
Control mental	0,13	0,62	0,538	0,13	0,55
Memoria trabajo	0,09	0,34	0,734	0,07	0,36
Planificación	0,14	0,57	0,572	0,12	0,40
Fluidez y generación de alternativas	0,02	0,11	0,911	0,02	0,54

De esta manera, se observa que el mejor rendimiento en tareas relativas a habilidades de organización visual y un menor número de síntomas de depresión en el momento previo a la

cirugía predecían una mayor calidad de vida en la dimensión funcional a los seis meses. Para el resto de variables neurocognitivas a pesar de presentar relación significativa no mostraban poder predictivo para esta dimensión de la calidad de vida.

En la Tabla III.40 se reflejan los datos del modelo de regresión lineal para la dimensión específica de la calidad de vida a los seis meses y como puede evidenciarse las variables que resultaron predictoras fueron el reconocimiento visual de objetos y detalles pre-cirugía ($p=0,021$) y los síntomas de depresión previos ($p=0,050$) ($R^2=0,351$). De esta manera se observa que el mejor rendimiento en tareas relativas al reconocimiento de objetos y detalles y de nuevo un menor número de síntomas de depresión en el momento previo a la cirugía predicen una mayor calidad de vida en la dimensión específica de tumores cerebrales a los seis meses. Para el resto de variables neurocognitivas a pesar de presentar relación significativa no mostraban poder predictivo para esta dimensión de la calidad de vida.

Tabla III.40. Dimensión específica tumores cerebrales 6 meses postcirugía según variables psicológicas precirugía

Variables en la ecuación					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	0,65	0,27	0,41	2,45	0,021
Síntomas depresión	- 0,83	0,40	-0,34	-2,06	0,050
Constante	45,46	4,81		9,46	0,000
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Organización visual	0,17	0,68	0,501	0,14	0,44
Atención alternante	-0,05	-0,22	0,824	-0,56	0,61
Evocación categorial	0,20	0,98	0,337	0,20	0,63
Memoria verbal inmediata	0,22	1,17	0,253	0,23	0,72
Memoria largo plazo: evocación claves	0,17	0,88	0,388	0,18	0,73
Memoria visual inmediata	0,12	0,52	0,606	0,1	0,48
Memoria trabajo	0,01	0,06	0,955	0,01	0,37
Fluidez y generación de alternativas	0,18	0,72	0,477	0,15	0,44

En último lugar se analizó la capacidad predictiva de las variables neurocognitivas y los síntomas de depresión previos a la cirugía en la calidad de vida global a los seis meses de la misma. En la Tabla III.41 se resumen los datos obtenidos en el modelo de regresión, el cual informó que las variables predictoras fueron la memoria de trabajo ($p=0,036$) y los síntomas de depresión previos ($p=0,050$) ($R^2=0,383$). De esta forma, un funcionamiento óptimo en memoria de trabajo y un menor número de síntomas depresivos antes de la cirugía predecían una mejor calidad de vida global a los seis meses. El resto de dominios neurocognitivos, a pesar de correlacionar con la valoración global de la calidad de vida no mostraron capacidad predictiva.

Tabla III.41. Calidad vida global 6 meses postcirugía según variables psicológicas precirugía

Variables en la ecuación					
	Coeficientes no estandarizados		Coeficiente tipificado		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.
Memoria trabajo	1,86	0,84	0,38	2,22	0,036
Síntomas depresión	-1,89	0,92	-0,35	-2,06	0,050
Constante	112,29	10,39		10,80	0,000
Variables excluidas en la ecuación					
	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Tolerancia
Reconocimiento visual objetos y distinguir detalles	0,30	1,27	0,215	0,25	0,42
Nominación verbal por confrontación	0,04	0,18	0,859	0,04	0,41
Memoria verbal inmediata	0,13	0,63	0,532	0,19	0,61
Memoria largo plazo: evocación claves	0,14	0,69	0,499	0,14	0,59
Evocación categorial	-0,06	-0,26	0,797	-0,05	0,48
Habilidades viso-constructivas	0,10	0,49	0,628	0,10	0,59
Memoria visual inmediata	0,22	0,85	0,401	0,17	0,37
Control mental	0,19	0,67	0,511	0,13	0,30
Organización visual objetos	0,25	1,02	0,319	0,20	0,41
Planificación	0,09	0,41	0,685	0,08	0,52
Fluidez y generación de alternativas	0,03	0,11	0,914	0,02	0,33

5. Conclusiones

El perfil sociodemográfico de la muestra del Estudio III es similar al del estudio precedente debido al casi nulo abandono, ya que únicamente un paciente de los 29 no pudo ser evaluado porque el empeoramiento de su estado neurológico no permitía realizar la valoración. Por tanto, la muestra de este tercer estudio continúa siendo en su mayoría varones de más de 55 años con pareja estable. Más de la mitad tiene una escolaridad comprendida entre los siete y doce años, y un 20% no había finalizado los estudios primarios. Respecto a la situación laboral, el total de los pacientes permanece en situación de incapacidad temporal en este momento de evaluación.

En relación a las características médicas, se mantienen las relativas a la histología de la lesión y la localización de la misma, de tal forma que los glioblastomas multiformes son los tumores más frecuentes y el 71,4% de la muestra tiene localizado el glioma en el hemisferio derecho. Dos pacientes con glioma de bajo grado no recibieron tratamiento oncológico adyuvante y el resto de los enfermos se distribuye de la siguiente forma: 75% de la muestra régimen Stupp (radioterapia y temozolamida concomitante y seis ciclos posteriores de mantenimiento); 7,1% quimioterapia intraoperatoria y radioterapia; 7,1% temozolamida adyuvante y 3,5% radioterapia adyuvante. En el momento de la evaluación todos los pacientes habían finalizado el tratamiento de radioterapia y aquellos con temozolamida se encontraban en la fase de mantenimiento. A todos los participantes se les administraba tratamiento anti-epileptógeno seis meses después de la cirugía y el 47,4% de la muestra recibía corticoterapia en este momento.

El análisis de la calidad de vida arroja un aumento general de los problemas específicos de los tumores cerebrales seis meses después de la cirugía, como por ejemplo la dificultad en la capacidad de lectura y escritura que están presentes en el 42,8% de la muestra. Los problemas específicos de esta localización más frecuentes continúan siendo la elevada frustración al no poder realizar las actividades (60,8%) y/o malestar asociado a un menor rendimiento (53,6%), seguidos de la dificultad en la expresión de los pensamientos (35,7%). Respecto a los problemas con menor frecuencia en este momento de la enfermedad, la pérdida de independencia en

actividades básicas y la disminución de la audición se mantienen como las dificultades menos prevalentes, al igual que en las medidas previa la cirugía y tres meses después. Por lo tanto, los resultados obtenidos en esta investigación son semejantes a los aportados por Liu et al. (2009)^b que señalaban que la frustración y el malestar asociado a los síntomas específicos y al menor funcionamiento son los problemas más frecuentes de estos pacientes durante su enfermedad.

Del mismo modo que en la medida pre-cirugía y a los tres meses después, los participantes de este estudio muestran una peor calidad de vida en las dimensiones física, familiar-social y funcional, así como en la valoración global, frente a las poblaciones de referencia. Esta información, junto con la aportada por otros autores (Cella et al., 1993; Klein et al., 2001; Brown et al., 2005) confirma que desde los primeros meses de la enfermedad los pacientes con gliomas presentan una peor calidad de vida global, frente a la población oncológica general. Así, son las limitaciones en las dimensiones familiar-social y funcional, y no las relativas al área emocional, las responsables de esta menor calidad de vida global desde los primeros momentos de la enfermedad.

Respecto a la evolución de la calidad de vida a lo largo de los tres momentos de medida, se alcanzan la mayoría de las hipótesis de trabajo planteadas. Los pacientes con gliomas presentan una peor calidad de vida en las dimensiones física y específica frente a la medida previa a la cirugía, y una similar valoración en el área familiar-social y global. Como ya se indicó en el Estudio II, estos datos son congruentes a los aportados por Bampoe et al. (2000) y Yavas et al. (2011) que informaron de un empeoramiento progresivo en la calidad de vida de la dimensión física y un aumento de las manifestaciones específicas de la localización neoplásica.

Por otra parte y en contra de lo esperado, no se halla una mejoría en las dimensiones funcional y emocional a los seis meses de la cirugía frente a la medida previa a la misma. Inicialmente se planteó que la hospitalización del primer momento de medida podría influir de forma negativa en el rendimiento funcional y explicar la baja calidad de vida en esta dimensión antes de la cirugía. Por este motivo se formuló que una vez se produjera el alta hospitalaria y el

paciente volviera a su entorno habitual, podría evidenciarse una mejoría en esta dimensión. No obstante, parecen existir otras variables de la enfermedad (secuelas neurológicas y/o neurocognitivas) y de los tratamientos (efectos secundarios inmediatos) que limitan el nivel funcional de los enfermos y, que a su vez expliquen la ausencia de diferencias en la calidad de vida de esta dimensión en los diferentes momentos de la enfermedad. Respecto a la dimensión emocional, se esperaba una mejoría en esta dimensión de la calidad de vida a los seis meses de la cirugía después de haber transcurrido un tiempo del diagnóstico inicial, tal y como señalaban Valentine, Passik & Messie (2000). Sin embargo, los datos obtenidos indican puntuaciones muy similares en esta área a lo largo de los tres momentos de medida, lo que podría indicar que el cuestionario de calidad de vida aplicado recoge aspectos emocionales generales, que no fluctúan a lo largo de la enfermedad en esta población. Los ítems recogidos en la dimensión emocional del FACT no hacen referencia a manifestaciones específicas sino a aspectos globales de los pacientes con cáncer, que pueden ser iguales en el momento del diagnóstico o en las diferentes fases de administración de los tratamientos oncológicos en la población de tumores cerebrales.

La comparación entre la medida de los tres y seis meses después de la cirugía pone de manifiesto la ausencia de cambios significativos en la calidad de vida, tanto para la valoración global como para cada una de las dimensiones. De este modo, no se cumple la hipótesis de trabajo que planteaba un empeoramiento a los seis meses en las dimensiones física y específica, así como en la calidad de vida global de los pacientes con gliomas. Sin embargo, estos datos junto con la ausencia de cambios significativos en determinadas dimensiones (familiar-social, emocional y funcional) entre los momentos inmediatos a la cirugía y seis meses después de la misma, son congruentes con los aportados en diferentes investigaciones (Mainio et al., 2006; Corn et al., 2009; Wang et al., 2010). Estos y otros autores (Taphoorn et al., 2005; Taphoorn et al., 2007) indicaron que en los primeros doce meses de la enfermedad se evidencia un mantenimiento de la calidad de vida, al comparar el tratamiento de solo Radioterapia con el régimen Stupp.

En relación a los síntomas de ansiedad y depresión, se evidencia un aumento de las cifras de casos clínicos respecto a la medida de los tres meses, pasando del 5% al 10% para la ansiedad y del 9,8% al 25% para la depresión. Cuando se comparan las puntuaciones obtenidas por la submuestra con respecto a la población de referencia española, no se cumplen ninguna de las dos hipótesis de trabajo propuestas. A pesar de que los pacientes con glioma muestran un mayor número de síntomas de depresión en este momento de medida, no se alcanza la significación estadística. Como se ha indicado en los dos estudios precedentes, el pequeño tamaño muestral podría ser una de las posibles causas de la ausencia de diferencias, al limitar la potencia estadística de los análisis realizados. Respecto a los síntomas de ansiedad, se observa una menor frecuencia de estos en la submuestra de este estudio respecto a la población oncológica de referencia, en contra de lo esperado. Una posible causa de estos resultados podría ser la falta de sensibilidad de la escala seleccionada para la correcta identificación de los síntomas de ansiedad en pacientes con glioma. La semejanza de estas cifras con las expuestas en estudios en los que se aplica el mismo instrumento de evaluación en momentos de medida comunes (Gregor et al., 1996; Yavas et al., 2011), indica que estos resultados no son específicos de la presente investigación y estaría a favor de la idea planteada.

La información relativa a la evolución de estos síntomas a lo largo de los tres momentos de medida, refleja un menor número de síntomas de ansiedad después de la cirugía, como se estableció en las hipótesis de trabajo (6.1 y 6.2). Del mismo modo que otros autores (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Mainio et al., 2003), en este estudio se evidencia una disminución de los síntomas de ansiedad después de la cirugía, tanto a los tres como a los seis meses, aunque no se hallan diferencias entre estos dos últimos momentos de medida. En relación a los síntomas de depresión, se esperaba un aumento progresivo de los mismos a los tres y seis meses de la cirugía respecto a la medida previa pero no se cumplieron dichas hipótesis. Esta información es contraria a la aportada por diferentes investigadores

(D'Angelo et al., 2008; Rooney, Carson y Grant, 2011) y se considera que esta falta de concordancia podría deberse a diferentes consideraciones metodológicas que se resumen en:

- Elevada variabilidad de la muestra en el caso del estudio de D'Angelo et al. (2008) ya que estaba formada por pacientes con tumores cerebrales de diferentes histologías. En el estudio de Litofsky et al. (2004) alrededor del 15% de los pacientes se sometían a la resección del glioma en segunda ocasión.
- Diferentes criterios e instrumentos de evaluación aplicados para determinar la presencia de depresión clínica en la muestra analizada. En los estudios experimentales se aplicaron herramientas de evaluación propias de la población general, tal como la entrevista diagnóstica CIDI o la Escala autoadministrada depresión de Zung. Así, estos autores han podido sobrestimar la frecuencia e intensidad de las manifestaciones somáticas de la depresión al confundirlos con los síntomas propios de la enfermedad oncológica y/o los efectos secundarios de los tratamientos.

La comparación del rendimiento neurocognitivo entre los pacientes con gliomas respecto a sus grupos de referencia, refleja una variabilidad en los resultados de acuerdo al tipo de función o proceso considerado. En dominios atencionales se observa que los participantes con edades comprendidas entre los 35 y 65 años (N=19) presentan un rendimiento en amplitud atencional inferior al valor referencial; mientras que para la velocidad de procesamiento de la información y la atención alternante únicamente se evidencia para aquellos mayores de 65 años (N=10). Sin embargo, sí se obtiene una tendencia a la significación con un menor rendimiento para los pacientes con gliomas en amplitud atencional ($p=0,084$), en la velocidad del procesamiento de la información para los grupos de edad entre los 35 y 44 años ($p=0,067$) y en atención alternante para pacientes con edades entre los 45 y 59 años ($p=0,068$; $p=0,064$). Respecto a la atención

selectiva, la muestra del Estudio III continúa mostrando un peor funcionamiento en este dominio respecto al grupo de individuos sanos de referencia.

El rendimiento de los pacientes en las habilidades viso-espaciales y viso-constructivas respecto a los valores normativos, refleja datos similares a los obtenidos en anteriores estudios. Así, aquellos pacientes con edades comprendidas entre los 35 y 69 años muestran una peor ejecución en la prueba de Figuras incompletas (reconocimiento de objetos y diferenciación de detalles) frente a su grupo de referencia. En habilidades viso-constructivas los valores normativos no difieren de acuerdo a la edad de la muestra, por lo que se evidencia un menor funcionamiento en el grupo de individuos con glioma, respecto a la población general.

Respecto a las habilidades lingüísticas, se observa un menor rendimiento en evocación semántica para los individuos con edades comprendidas entre los 57 y 65 años y con una escolaridad entre los 5 y 10 años; así como para aquellos mayores de 65 años con menos de cinco años de estudios. El rendimiento en nominación verbal es una de los más afectados, ya que todos los pacientes menores de 69 años con menos de 12 años de escolaridad (N=21) muestran puntuaciones inferiores frente a los valores normativos.

Los datos comparativos de los procesos de memoria verbal muestran que los pacientes con glioma jóvenes, es decir aquellos con edades menores a 44 años, obtienen un mejor rendimiento en todos los dominios de esta función frente a los valores referenciales; aunque únicamente se alcanza la significación estadística para aquellos con edades entre los 27 y 34 años. Estos resultados, contrarios a los esperados, pueden explicarse por el efecto práctica que también se observó en el estudio anterior. Así, la falta de una forma alternativa del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (Benedict y Alejandre; 1998) en el momento en que se realizó el estudio, impidió controlar el efecto de la repetición y de la práctica repercutiendo en el rendimiento de estos procesos, y por tanto pudiendo sesgar los resultados obtenidos. Sin embargo, el examen detallado de estos datos permite establecer algunas consideraciones:

- Los pacientes jóvenes podrían beneficiarse en mayor medida del efecto de la práctica, ya que muestran un rendimiento superior a la media para su grupo de referencia en los procesos de memoria verbal.
- Los enfermos con edades superiores 45 años no presentan un mejor rendimiento en las pruebas de memoria respecto a la media para su grupo de referencia. Por tanto, la repetición de la prueba en pacientes de mayor edad y con glioma de alto grado no tiene la misma repercusión que en aquellos de menor edad y no se benefician de igual forma.

De igual forma que en las habilidades viso-constructivas, los valores normativos en memoria visual inmediata no se diferencian de acuerdo a la edad, hallándose que el rendimiento de la submuestra de pacientes con glioma seis meses después de la cirugía es inferior al informado por el grupo de referencia.

En último lugar, los datos relativos a los procesos ejecutivos exponen que los pacientes con glioma seis meses después de la cirugía exhiben un rendimiento por debajo de sus valores de referencia, aunque no en todos los procesos o grupos de edad alcanza la significación estadística:

- Control mental y memoria de trabajo: los pacientes mayores de 55 años (N=15) presentan menores puntuaciones respecto a sus grupos normativos.
- Planificación: la submuestra de pacientes con glioma rinde peor respecto al grupo de referencia de personas sanas.
- Generación de alternativas: los enfermos con edades superiores a 60 años y con menos de 8 años de estudios (N=10) exhiben un menor rendimiento frente a sus valores de referencia. Y se observa una tendencia a la significación para pacientes menores de 59 años con una escolaridad igual o inferior a 8 años ($p=0,084$).

Respecto al porcentaje de déficits clínicos en los dominios neurocognitivos, los valores oscilan entre el 7% y el 85% hallándose variaciones respecto a los momentos de medida anteriores. Seis meses después de la cirugía las áreas más afectadas son las relativas a la atención (velocidad de procesamiento de la información y atención alternante), así como algunas relacionadas con las funciones ejecutivas (control mental y memoria de trabajo). Por el contrario, los procesos de memoria verbal son los que muestran un menor porcentaje de déficits clínicos en este momento de medida, con valores que varían del 7% al 21,4%. El comportamiento de los déficits clínicos a lo largo de los tres momentos de medida se muestra desigual en función de los dominios valorados:

- Aumento progresivo de los déficits clínicos a lo largo de los tres momentos de medida: velocidad del procesamiento de la información, control mental, así como fluidez y generación de alternativas.
- Disminución progresiva en los tres momentos de medida del número de pacientes con problemas clínicos: habilidades visoconstructivas y procesos de memoria tanto verbal como visual.
- Mantenimiento del porcentaje de déficit clínico en los tres estudios: atención alternante y memoria de trabajo.
- Mantenimiento de los déficits clínicos después de la cirugía (tres y seis meses): organización visual, nominación verbal y habilidades de planificación.
- Semejante porcentaje de déficits clínicos en el momento previo a la cirugía y a los seis meses de la misma: amplitud atencional y evocación categorial.

En este estudio la comparación del rendimiento neurocognitivo se realiza de nuevo de acuerdo al grado de malignidad del glioma, por obtenerse una información más exhaustiva y diferenciada del mismo. Se considera relevante señalar que los datos alcanzados a partir de estos análisis no se pueden contrastar con la información de la literatura, ya que hasta la fecha no se

han encontrado estudios que examinen el funcionamiento neurocognitivo antes y seis meses después de la cirugía en individuos con tumores cerebrales.

En pacientes con gliomas de bajo grado, la comparación del rendimiento neurocognitivo entre el primer y tercer momento de medida pone de manifiesto una mejoría en la mayor parte de los procesos, a pesar de no alcanzarse la significación estadística. En este sentido, se cumple la hipótesis de trabajo propuesta para las habilidades lingüísticas y la memoria verbal, al hallarse un mejor rendimiento en nominación verbal y el proceso de memoria verbal inmediata seis meses después de la cirugía, con respecto a la medida inicial. Para los dominios atencionales, como se esperaba, no se producen cambios significativos entre estos dos momentos de medida y, un último dato a considerar es la dirección de los resultados en algunas funciones ejecutivas. Así, los pacientes con glioma de bajo grado presentan a los seis meses un rendimiento menor en memoria de trabajo, habilidades de planificación, así como en fluidez y generación de alternativas, aunque no se alcanza la significación estadística.

Respecto a la comparación entre la medida de los tres y los seis meses después de la cirugía en pacientes con glioma de bajo grado, se cumplen casi todas las hipótesis de trabajo excepto en memoria verbal inmediata. En contra de lo esperado estos enfermos a los seis meses de la cirugía muestran una mejor ejecución en la tarea de memoria verbal inmediata a los seis meses de la cirugía, frente a la medida de los tres meses. Para el resto de dominios neurocognitivos, se observa un rendimiento similar en ambos momentos de medida.

En pacientes con gliomas de alto grado, la comparación del rendimiento neurocognitivo entre los diferentes momentos de medida muestra que no se cumplen la mayoría de hipótesis de trabajo propuestas. Los resultados hallados para los dominios atencionales muestran una gran variabilidad a lo largo del tiempo: a) orientación y atención selectiva, las puntuaciones son similares antes, tres y seis meses después de la cirugía; b) velocidad del procesamiento de la información, la mejoría observada a los tres meses no se mantiene a los seis meses; c) amplitud atencional, se observa el comportamiento esperado con un peor rendimiento a los tres y seis

meses después de la cirugía, que presenta una tendencia a la significación ($p=0,091$), y d) atención alternante, a los seis meses se informa de un mejor rendimiento que a los tres meses posteriores a la cirugía, aunque la mejor puntuación es la relativa a la previa a la cirugía.

Para los procesos ejecutivos, a pesar de obtenerse los resultados en la dirección esperada, únicamente se alcanza la significación estadística para la fluidez y generación de alternativas. Así, los pacientes con glioma de alto grado muestran un peor rendimiento en este proceso tanto a los tres meses como a los seis, con respecto a la valoración previa a la cirugía. Sin embargo, no se hallan cambios significativos para este proceso entre los dos momentos de medida posteriores a la exéresis quirúrgica. Respecto a los procesos de memoria no se produce un empeoramiento en su funcionamiento entre la medida previa a la cirugía y la de los seis meses después, al contrario de lo esperado; incluso en memoria visual inmediata se observa una mejoría seis meses después frente a la previa a la cirugía. Los resultados alcanzados para estos procesos podrían explicarse al efecto de la práctica, como se ha señalado previamente, ya que el cuestionario carecía en el momento de la aplicación de pruebas alternativas para el control de la repetición. Un último dato a considerar en este sentido, es el cumplimiento de la hipótesis de trabajo planteada en pacientes con gliomas de alto grado para las funciones lingüísticas y habilidades viso-espaciales, ya que no se experimentan cambios significativos a lo largo de los tres momentos de medida.

De igual forma que en los dos anteriores estudios, se analiza la relación entre las variables dependientes con los factores sociodemográficos y médico-clínicos, indicados en la literatura científica, seis meses después de la cirugía y confirmación anatomopatológica de la lesión. Con ello se pretende aportar una mayor información sobre el papel de diversos factores relativos a la enfermedad y a los tratamientos, tanto en la calidad de vida de estos pacientes como en las variables neuropsicológicas relacionadas con este constructo.

Respecto al efecto de los factores analizados en la calidad de vida de estos pacientes, se cumplen las hipótesis de trabajo planteadas para las variables: género, grado de malignidad, tipo de tratamiento oncológico adyuvante, corticoterapia, síntomas de ansiedad y depresión, así como

rendimiento neurocognitivo. En este sentido, a los seis meses de la cirugía el género de la muestra no explica diferencias en la calidad de vida de estos, ni en las dimensiones ni en la valoración global. En diferentes investigaciones (Giovagnoli, 1999; Brown et al., 2005; Giovagnoli et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson y Ahlström, 2006; Budrukhar et al., 2009; Liu et al., 2009^b) con características similares a este estudio en cuanto a la muestra (todos los participantes estaban diagnosticados de glioma) y al momento de medida (meses después de la exéresis quirúrgica de la lesión), no se hallaban diferencias en la calidad de vida de acuerdo al género de la muestra. Así, estos autores indicaron que el efecto de este tipo de tumor en la calidad de vida podría enmascarar la influencia de este factor sobre la misma, observado en otras patologías cerebrales (Mainio et al., 2006; Janda et al., 2007) o en otras localizaciones tumorales.

En relación al grado de malignidad del glioma, los datos son congruentes a la información expuesta por otros autores (Salo et al., 2002; Gustaffson, Edvardsson y Ahlström, 2006; Budrukhar et al., 2009), al observarse en pacientes con gliomas de alto grado una peor calidad de vida global, en la dimensión funcional (mayor dificultad en el funcionamiento diario) y en la específica de tumores cerebrales (más síntomas propios de esta localización y un elevado malestar asociado a los mismos). Estos resultados son exclusivos de la medida de los seis meses ya que en los primeros momentos de la enfermedad (antes de la cirugía y en los tres primeros meses después de la misma) no se alcanzaba significación estadística a pesar de ser peor la calidad de vida en aquellos pacientes con gliomas de alto grado de malignidad.

Por otra parte, se evidencia que la aplicación de corticoterapia seis meses después de la cirugía produce una peor calidad de vida en la dimensión emocional, lo que indica de forma congruente con otros autores (Wellisch et al., 2002; Litofsky et al., 2004) que el uso de este fármaco se asocia con un mayor malestar emocional en pacientes con gliomas.

La ausencia esperada de diferencias en la calidad de vida de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico adyuvante se debe a que a los seis meses de la cirugía todos los pacientes recibían una única modalidad de terapéutica, aunque los esquemas fueran diferentes. Además,

un único enfermo había recibido solamente Radioterapia y los que estaban con quimioterapia se encontraban en la fase de mantenimiento de la Temozolamida. En este sentido, Taphoorn et al. (2005) y Taphoorn et al. (2007) informaron que tanto los pacientes que reciben solamente radioterapia frente a los del régimen Stupp en fase de mantenimiento, mostraban una calidad de vida similar tanto a nivel global como en las dimensiones.

En este estudio se observa de nuevo la relación tanto de los síntomas de ansiedad y depresión, como del rendimiento neurocognitivo con la calidad de vida global y/o con sus dimensiones. Estos datos avalan la idea propuesta por Fox, Lyon y Farace (2007) y Liu et al. (2009)^a, al considerarlos aspectos determinantes de la calidad de vida en pacientes con gliomas. A los seis meses de la cirugía, los síntomas de depresión correlacionan de forma inversa con todas las dimensiones de la calidad de vida, de tal forma que una mejor valoración de este constructo a nivel global y en cada una de las dimensiones se asocia con un menor número de síntomas de depresión. Los datos para las manifestaciones de la ansiedad son similares, excepto en la dimensión familiar-social con la que no obtiene relación. Ambos resultados son similares a los aportados por diferentes autores (Giovagnoli, 1999; Pelletier et al., 2002; Giovagnoli et al., 2005; Janda et al., 2007), que han informado de esta relación entre la calidad de vida y los síntomas de ansiedad y depresión en diferentes momentos de la enfermedad. Respecto al rendimiento neurocognitivo, se confirman los datos aportados por diferentes autores (Giovagnoli et al., 2005; McDonald et al., 2005; Liu et al., 2009^a; Taphoorn, Sizoo y Bottomley, 2010) que sugieren que un peor rendimiento neurocognitivo reduce la calidad de vida de estos pacientes y por tanto se establece como un factor fundamental de la misma.

Debido a la fuerte relación entre el rendimiento neurocognitivo y las diferentes dimensiones de la calidad de vida se analiza la presencia de diferencias en esta variable de acuerdo al funcionamiento en los diferentes dominios neurocognitivos a los seis meses de la cirugía. Los datos obtenidos manifiestan que los pacientes con una mejor calidad de vida global presentan un mejor rendimiento en orientación, reconocimiento de objetos y detalles,

habilidades de planificación, así como en todos los procesos de memoria verbal. Esta variable junto con el grado de malignidad del glioma explica el 92% de la varianza del rendimiento en el proceso de reconocimiento de objetos seis meses después de la cirugía; mientras que queda excluida fuera del modelo para el proceso neurocognitivo de planificación.

Para el resto de factores médico-clínicos (progresión de la enfermedad, crisis epilépticas, hemisferio afectado, tipo de cirugía, tratamiento oncológico adyuvante) no se cumplían las hipótesis propuestas respecto a su relación con la calidad de vida de estos pacientes seis meses después de la cirugía. El dato más relevante es la ausencia de diferencias en este constructo de acuerdo a la variable progresión de la enfermedad, en contra del consenso propuesto en las investigaciones revisadas (Giovagnoli et al., 1997; Osoba et al., 1997; Giovagnoli, 1999; Osoba et al., 2000^b; Yung et al., 2000; Osoba et al., 2001; Giovagnoli et al., 2005; Taphoorn et al., 2007; Liu et al., 2009^a). Los resultados obtenidos en esta investigación, además de por el reducido tamaño muestral, pueden explicarse porque el tiempo transcurrido desde el diagnóstico histopatológico hasta la progresión de la enfermedad es menor, en comparación con estos estudios. De esta forma, cuanto más tiempo haya transcurrido hasta la reaparición de la enfermedad, las secuelas de la misma, los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos y de soporte pueden ser más notables e interferir en detrimento de la calidad de vida. Por otro lado, y a pesar de no alcanzar la significación estadística, se observa una tendencia a una peor calidad de vida global ($p=0,062$) y en la dimensión funcional ($p=0,060$) para aquellos individuos con crisis epilépticas seis meses después de la cirugía. Estos datos estarían a favor de la consideración de las crisis epilépticas como aspectos fundamentales y determinantes de la calidad de vida de los pacientes con gliomas (Liu et al., 2009^a).

Un último aspecto a considerar es la falta de diferencias en la calidad de vida a los seis meses de la cirugía, de acuerdo al factor tratamiento oncológico adyuvante. En este sentido se esperaba que aquellos pacientes que estuvieran recibiendo cualquier modalidad de tratamiento oncológico adyuvante en este momento presentarían una peor calidad de vida (global y en

determinadas dimensiones), frente a los enfermos que estaban en seguimiento tras finalización de la radioterapia o que no hubieran recibido tratamiento oncológico adyuvante. Sin embargo, las mismas limitaciones metodológicas relativas al tamaño muestral y a la heterogeneidad de los tratamientos, que se indicaron en el Estudio II, podrían explicar los datos obtenidos a los seis meses de la cirugía.

El análisis de la relación entre los síntomas de ansiedad y depresión con los diferentes factores propuestos revela la no confirmación de las hipótesis planteadas, excepto para los factores tratamiento oncológico adyuvante, tipo de tratamiento oncológico adyuvante y rendimiento neurocognitivo. Por tanto, la influencia observada de determinadas variables (grado de malignidad, historia psicopatológica y progresión de la enfermedad) en las medidas relativas al momento previo a la cirugía y a los tres meses después, no se mantiene a los seis meses. Sin embargo, se considera importante destacar la tendencia a la significación hallada para algunas variables, ya la falta de potencia estadística asociada al reducido tamaño muestral puede estar sesgando los resultados.

Así, el mayor grado de malignidad ($p=0,063$) y la presencia de la presencia de crisis epilépticas ($p=0,065$), podrían explicar la presencia de un mayor número de síntomas de depresión seis meses después de la cirugía. Aunque la falta de consenso en la literatura sobre el papel del grado de malignidad del glioma en el desarrollo de síntomas psicopatológicos (Rooney, Carson & Grant, 2011), dificulta el esclarecimiento de los resultados obtenidos en este estudio. La menor calidad de vida global y en determinadas dimensiones a los seis meses en los pacientes con gliomas de alto grado, podría ser la que justificará la presencia de un mayor número de síntomas depresivos en estos pacientes. Este mismo fenómeno podría explicar los datos relativos a las crisis epilépticas, ya que como se indicó previamente los pacientes con estas manifestaciones tienden a presentar una peor calidad de vida global y en la dimensión funcional.

Otro dato que se considera relevante señalar, es la puntuación media obtenida en la subescala de depresión del HADS (Media: 10,00) por los pacientes que reciben corticoterapia en

este momento de medida. De acuerdo con los autores originales de la prueba, el rango entre 8 y 11 informa de casos dudosos de manifestaciones de depresión, lo que podría implicar la existencia de malestar emocional en este grupo a pesar de que no se considere como problema clínico. Estos resultados serían congruentes con los datos hallados de una menor calidad de vida emocional en los individuos que reciben este tratamiento y, que a su vez están en la línea de la información aportada por Wellisch et al. (2002) y Litofsky et al. (2004).

De acuerdo a la fuerte relación entre los síntomas de depresión y el rendimiento en todos los dominios neurocognitivos, expuesta por otros autores (Irle et al., 1994; Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Talacchi et al., 2011), se analizaron las diferencias en el funcionamiento neurocognitivo de acuerdo a los síntomas depresivos a los seis meses de la cirugía. Así, los datos obtenidos indican que los individuos con un mayor número de síntomas de depresión muestran un peor rendimiento en tareas de orientación, atención selectiva, fluidez categorial y en todos los procesos de memoria verbal. Además, la variable depresión junto con la edad explicaba el 50% de la varianza del rendimiento de planificación seis meses después de la cirugía. Por tanto, seis meses después de la cirugía la presencia de elevadas manifestaciones de depresión determina el funcionamiento en determinados procesos neurocognitivos, principalmente los relativos a memoria verbal.

Por el contrario, los síntomas de ansiedad no influyen en el rendimiento neurocognitivo general de los pacientes con glioma, ya que seis meses después de la cirugía se asocian únicamente con la memoria inmediata visual; y antes de la cirugía y tres meses después no correlacionó con ningún dominio neurocognitivo. La falta de consenso con los datos aportados por Anderson, Taylor & Whittle (1999), quienes si hallaron relación entre los síntomas de ansiedad y un peor rendimiento neurocognitivo, puede producirse por la discrepancia en la medida de dichos síntomas. Estos investigadores aplicaron más de un instrumento, y alguno de ellos con componentes somáticos, para la valoración de la ansiedad, aspectos que podrían interferir en los resultados hallados.

A los seis meses de la cirugía se observa la influencia de un mayor número de factores relativos a la enfermedad y a los tratamientos en el rendimiento neurocognitivo, al igual que ocurría en la medida de los tres meses. Por primera vez, se hallan diferencias en el rendimiento neurocognitivo de acuerdo al tipo de cirugía aplicado aunque no en todos los dominios previstos. Aquellos individuos que fueron sometidos a exéresis quirúrgica del glioma mediante mapeo intraoperatorio, exhiben un mejor rendimiento en procesos ejecutivos (memoria de trabajo y habilidades de planificación) y en nominación verbal, como era de esperar. Así, parece que el efecto de la monitorización de tareas del lenguaje durante la exéresis quirúrgica del glioma, se evidencia seis meses después de la misma. En los meses anteriores pueden estar presentes otras variables que impacten de forma negativa en el rendimiento y que interfieran en estos resultados. Por otro lado, la preservación de determinados procesos necesarios para la realización de tareas de memoria de trabajo y de planificación, mediante la cirugía con mapeo intraoperatorio podría justificar los resultados obtenidos en este sentido.

Respecto al tratamiento de corticoides, actualmente existe escasa información sobre su papel en el rendimiento neurocognitivo de esta población y, los resultados indicados por algunos autores (Klein et al., 2001; Bosma et al., 2007) son contrarios a los hallados en esta investigación. Tanto a los tres como a los seis meses después de la cirugía, la administración de este tratamiento de soporte implicar un peor rendimiento en diversas funciones neurocognitivas. Sin embargo, cuando se considera su efecto junto con otros factores en el rendimiento a los seis meses, la influencia de la administración de corticoides pierda la significación para los diferentes procesos, a excepción de la tarea de memoria verbal a largo plazo con claves.

Otro de los factores que influye en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con gliomas seis meses después de la cirugía, es la progresión de la enfermedad. Estos resultados son congruentes con los reflejados en la literatura científica (Archibald et al., 1994; Meyers et al., 2000; Torres et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005; Bosma et al., 2007), que ponen de manifiesto un mayor deterioro y/o dificultades en componentes de atención, memoria y procesos ejecutivos

cuando se produce la progresión o recidiva del glioma. Seis meses después de la cirugía, aquellos pacientes con progresión de la enfermedad (informada mediante RMN) muestran un peor rendimiento en amplitud atencional y habilidades de planificación, aunque para este último proceso, la variable edad y los síntomas de depresión a los seis meses son los principales factores de explicar su varianza. Por último, se observa una tendencia a la significación de acuerdo a la progresión de la enfermedad a los seis meses para procesos de memoria (evocación a largo plazo), ejecutivos (fluidez de alternativas) y habilidades lingüísticas (evocación categorial), con valores de p que oscilaban entre 0,074 y 0,082.

En contra de lo esperado y de los datos hallados en el segundo estudio, un mayor grado de malignidad del glioma seis meses después de la cirugía predice únicamente un peor rendimiento en tareas de atención alternante y reconocimiento de objetos y detalles, ambas implicadas en procesos ejecutivos. Estos datos son similares a los aportados por Meyers et al. (2000) que informaron de un peor funcionamiento por parte de los pacientes con gliomas de alto grado en tareas que implicaban procesos ejecutivos. Y aunque Miotto et al. (2011) hallaron diferencias de acuerdo al grado de malignidad de la lesión, las funciones comprometidas no eran las mismas que en esta investigación. En este estudio el grado de malignidad del glioma es uno de los factores que ha producido diferencias en el rendimiento neurocognitivo a lo largo de los tres momentos de medida, aunque no muestra una uniformidad de los dominios afectados.

Para el factor restante (hemisferio afectado), seis meses después de la cirugía, los resultados obtenidos se mantienen en la misma dirección que en el anterior estudio, aunque no se alcanza la significación estadística por lo que no se cumplen las hipótesis de trabajo planteadas. Las limitaciones metodológicas del estudio, relativas al tamaño de la muestra o la ausencia de una forma alternativa en el cuestionario de memoria TAVEC en el momento de la realización de las valoraciones, podrían explicar estos resultados.

En estudios realizados en los últimos años (Giovagnoli, 1999; Pelletier et al., 2002; Giovagnoli et al., 2005; Mainio et al., 2006), se analiza el papel predictor de los factores

neuropsicológicos en la calidad de vida de los pacientes con glioma. Por ello, el último objetivo de este estudio es determinar la capacidad de predicción de las variables neurocognitivas y de los síntomas de ansiedad y depresión iniciales en la calidad de vida seis meses después del diagnóstico histopatológico del glioma. Los datos obtenidos en este estudio indican que un menor rendimiento en habilidades visoespaciales en el momento previo a la cirugía predice una menor calidad de vida, tanto en la dimensión funcional como la específica de tumores cerebrales. Además, la presencia de un mayor número de fallos en nominación verbal y en la mayoría de las funciones ejecutivas (control mental, memoria de trabajo y habilidades de planificación) indica una menor calidad de vida funcional en el tercer momento de medida. Asimismo, el menor rendimiento en estos procesos ejecutivos también desempeña un papel predictivo de una peor calidad de vida global seis meses después de la resección quirúrgica. Estos resultados ponen de manifiesto de nuevo, la influencia del rendimiento cognitivo en la calidad de vida de los pacientes con gliomas, del mismo modo que habían indicado varios autores (Fox, Lyon y Farace, 2007; Liu et al., 2009^a).

Un resultado sorprendente es la importancia de las habilidades visoespaciales en la predicción de la calidad de vida de estos pacientes con glioma. Si bien se consideran procesos vulnerables al deterioro secundario al tumor cerebral y los tratamientos oncológicos, estas habilidades no son las más relevantes ni las más consideradas en la literatura. No obstante, la implicación de procesos atencionales y ejecutivos para su adecuado rendimiento, junto con los diferentes procesos necesarios para la correcta organización visual puede explicar su relevancia en la calidad de vida.

III. DISCUSIÓN.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES

DISCUSIÓN

El desarrollo de la presente investigación se guió a partir de una serie interrogantes sobre las variables psicológicas más importantes en pacientes con gliomas, que surgieron de la revisión de la literatura científica, y que se ha pretendido dar respuesta mediante la realización de tres estudios: antes del diagnóstico anatomopatológico, tres y seis meses después de la cirugía. A lo largo de la discusión se irán resumiendo las cuestiones relativas a las características de la muestra del estudio, a la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como al rendimiento neurocognitivo, la relación entre ellas y la posible influencia de los diferentes factores moduladores reconocidos en el marco teórico del trabajo.

1. ¿Cuáles son las características socio-demográficas y medico-clínicas de la población con glioma antes de la cirugía?

Antes de la cirugía, más de la mitad de la muestra estaba formada por varones y la edad media fue de 54 años. Estos datos están en la línea de la información epidemiológica que refleja una mayor afectación en varones (Bondy et al., 2008) y que en adultos la incidencia más elevada se sitúa por encima de los 45 años (López Ramírez, 2009). En el momento previo a la cirugía, el 58,5% indicaron tener una educación comprendida entre los siete y doce años, y la semana antes de la evaluación el 53,7% de los pacientes se mantenía en activo a nivel laboral.

Respecto a las características relativas a la enfermedad, el 80,5% de los pacientes presentaban un glioma de alto grado (grado III y IV) y el tipo más frecuente fue el glioblastoma multiforme. Estos valores están en la línea de los datos expuestos en los dos primeros capítulos del marco teórico (Lantos et al., 2002; Ruiz & Arrazola, 2010), en los que se señalan a los gliomas de alto grado como los tumores primarios más frecuentes. La ubicación más común fue el hemisferio derecho (63,4%), el 27% de los pacientes tenía más de un lóbulo afectado y el más frecuente fue el frontal (46,3%).

2. ¿Se mantienen dichas características en los momentos de medida de los tres y seis meses después de la cirugía?

Ante el interrogante de si se mantenían las características sociodemográficas de la población en los dos momentos posteriores a la cirugía, los datos ponen de manifiesto la similitud en este perfil tanto a los tres como a los seis meses, a pesar de las bajas que se produjeron en el segundo momento de medida por diferentes causas (cirugía con el único objetivo de biopsia para obtener el diagnóstico anatomopatológico, fallecimiento, deterioro neurológico moderado-grave y traslado fuera Madrid). De igual forma, los gliomas de alto grado continuaban siendo los más frecuentes y el tipo de tumor más frecuente de todos ellos era el glioblastoma multiforme. Respecto a la situación de tratamiento, a los tres meses el 82,7% había comenzado el tratamiento oncológico adyuvante y a los seis meses de la cirugía todos habían completado la Radioterapia, con una media de tiempo desde la finalización de 93 días.

Un último dato a tener en cuenta es que en este estudio el porcentaje de afectación derecha puede ser mayor que en otras series pacientes, debido a que para formar parte de la medida de los tres y seis meses después de la cirugía era necesario haber sido sometido a cirugía para resección completa o parcial del tumor. De acuerdo a los criterios de Shinoda et al., (2001) para la selección de pacientes que se beneficiarán de una cirugía radical, aquellos con afectación en hemisferio derecho son mejores candidatos para este tipo de cirugías que los enfermos con tumores asentados en lóbulo frontal, temporal o parietal izquierdo.

3. ¿Cómo son los síntomas específicos de la vida específica de los pacientes con glioma antes de la cirugía?

De los problemas concretos para los gliomas antes de la cirugía, el malestar asociado a la menor participación familiar es el más frecuente (56,1%), seguido de la dificultad en la expresión y organización del pensamiento (48%) y de la frustración relativa a un menor rendimiento (44%). Estos datos congruentes con la información aportada por Liu et al. (2009)^b revelan que el propio

tumor produce dificultades en el funcionamiento habitual de estos pacientes, asociándose a un elevado malestar emocional. Respecto a los fallos subjetivos en la expresión y organización de pensamientos, diversos autores (Osoba et al., 2001; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Taphoorn et al., 2007; Budrukkar et al., 2009) han identificado estas manifestaciones como uno de los más frecuentes para esta población, al igual que en este estudio, y con un marcado impacto negativo en la calidad de vida de los mismos.

Por el contrario, antes de la cirugía las dificultades en la visión y en la toma de decisiones o la dependencia en actividades básicas de la vida diaria, fueron los problemas subjetivos menos prevelantes en esta población, referidos por menos del 13% de los participantes.

4. ¿Cambian los síntomas específicos de la calidad de vida de los pacientes con gliomas a los tres y seis meses de la cirugía?

A los tres meses se observa que los problemas específicos más prevalentes continúan siendo los mismos, pero su frecuencia es mayor. Así, el 65% de los pacientes manifiestan un elevado malestar asociado a la menor participación familiar y frustración relativa a un menor rendimiento. Además, casi un tercio de la muestra (72%) indica que tiene problemas en la vista y la mitad continúa manifestando fallos en la organización de pensamientos. Es importante señalar que esta medida coincide con el momento de finalización de la radioterapia y en el que se producen la confluencia de los efectos agudos tanto de este tratamiento como de la quimioterapia. Todo ello, puede por tanto explicar el aumento de la frecuencia de los problemas de la calidad de vida específicos de los pacientes con glioma.

Respecto a los problemas menos frecuentes a los tres meses de la cirugía, de nuevo las dificultades en la toma de decisiones (7%) y la dependencia en actividades básicas de la vida diaria (10%), seguidas de los problemas en la audición (13%).

A los seis meses de la cirugía se observan determinados cambios en los problemas específicos de la calidad de vida de estos pacientes, ya que aparecen por primera vez las

dificultades en la escritura y la lectura (43%). Estos problemas pueden responder a fallos relativos a problemas en la comunicación verbal y un empeoramiento en habilidades del lenguaje, observado en los pacientes con glioma de alto grado. Por el contrario, la frustración por la reducción del funcionamiento y el malestar por la menor participación familiar se mantienen como los problemas más frecuentes también a los seis meses de la cirugía, presentes en más de la mitad de la muestra.

En relación a los problemas específicos menos frecuentes a los seis meses, se mantienen la dependencia en actividades básicas de la vida diaria, así como los problemas de audición y por primera vez aparece un descenso de la presencia de las convulsiones.

De todos estos datos se puede declarar que desde el momento inicial de la enfermedad los pacientes advierten cambios en su rendimiento neurocognitivo y manifiestan malestar y frustración por la disminución en la participación actividad de su vida diaria, que además se mantienen durante la aplicación de los tratamientos oncológicos adyuvantes. También puede indicarse que durante los primeros seis meses ni la enfermedad ni las técnicas terapéuticas aplicadas, incluida la cirugía, radioterapia y quimioterapia, generan una dependencia en cuidados básicos del paciente por parte del entorno.

5. ¿Cómo es la calidad de vida de los pacientes con gliomas frente a la población oncológica general y a la de referencia de tumores cerebrales primarios?

Los datos comparativos con las poblaciones de referencia, tanto oncológica general como de tumores cerebrales primarios, ponen de manifiesto una menor calidad de vida en las dimensiones familiar-social y funcional de los pacientes con glioma antes de la cirugía y en los dos momentos de medida posteriores. Si bien el área funcional se ha establecido como una de las más deterioradas en pacientes con tumores cerebrales, los datos hasta la fecha señalaban a los tratamientos como la principal causa de su merma (Osoba et al., 2000^a; Klein et al., 2001; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Janda et al., 2007). En esta investigación se evidencia

una peor calidad de vida en la dimensión funcional de forma previa a la exéresis quirúrgica del glioma y la aplicación de tratamientos oncológicos, lo que indica que el propio tumor y las manifestaciones asociadas generan dificultades que afectan de manera directa al funcionamiento habitual de los pacientes con glioma.

Por otra parte, los datos relativos a la dimensión familiar-social ponen de manifiesto que estos enfermos muestran una menor satisfacción con el apoyo percibido, tanto por parte de la familia como del grupo de amigos, respecto a la población oncológica general o la de referencia de tumores cerebrales primarios. Estos resultados están a favor de la hipótesis planteada por varios investigadores (Klein et al., 2001; Taphoorn et al., 2007) en la que señalan que la menor calidad de vida en esta dimensión se asocia con una menor participación en la vida social por parte de los pacientes, así como la valoración de percibirse como una carga principalmente para sus familias.

Otro de los resultados que se obtienen de la comparación con las poblaciones de referencia es que los pacientes de esta investigación muestran una menor calidad de vida general frente a la población oncológica general en los seis primeros meses de la enfermedad, de igual forma que indican diferentes autores (Cella et al., 1993; Klein et al., 2001; Brown et al., 2005). Sin embargo, el dato no esperado es que esta valoración general de la calidad de vida de los pacientes con gliomas parece estar determinada por las limitaciones en las dimensiones familiar-social y funcional, y no por las relativas al área emocional. Esta información es de gran relevancia clínica ya que deberá ser considerada en la planificación de las intervenciones de carácter psicosocial, encaminadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes con glioma.

No obstante, en estos resultados podrían influir algunas cuestiones metodológicas que deben ser consideradas. En primer lugar, los cuestionarios FACT-G y FACT-Br han sido creados con población estadounidense, de tal forma que las diferencias socio-culturales con la muestra de este estudio podrían explicar en cierta medida los resultados hallados en la dimensión familiar-social. Los vínculos con los grupos de apoyo y la forma de comunicarse sobre la enfermedad,

aspectos diferentes a las poblaciones de referencia, pueden ser los responsables de que los enfermos con glioma se consideren a ellos mismos como una carga para sus familiares, así como que tengan una peor valoración del apoyo por parte de su entorno social. Además, la variabilidad de la muestra de referencia de tumores cerebrales primarios, respecto a la histología del tumor y al momento de la enfermedad (recién diagnosticados y recidiva) también podría interferir en los resultados comparativos con la calidad de vida de los pacientes de este estudio.

Un dato a tener en cuenta en este interrogante era que se esperaba que los pacientes con glioma mostraran una menor calidad de vida en la dimensión emocional frente a la población oncológica general, de acuerdo a la información expuesta en la revisión científica. Esta ausencia de diferencias en la dimensión emocional puede deberse a tres posibles causas:

1. Los aspectos psicológicos recogidos en la dimensión emocional son generales y comunes al resto de enfermedades oncológicas, motivo por el cual no hay diferencias entre ambas poblaciones.
2. Las características psicológicas que determinan la calidad de vida de los pacientes con tumores cerebrales, abarcan un mayor número que las comprendidas en la dimensión emocional de la escala FACT. En este sentido, se considera que la dimensión de tumores cerebrales incluye aspectos más específicos a nivel neurocognitivo y conductual que pueden aportar una información más precisa y exhaustiva sobre el área psicológica de los pacientes con glioma.
3. Además en esta investigación se ha aplicado una batería neuropsicológica que contiene síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento en los principales dominios neurocognitivos. Así, la información derivada de esta evaluación permite obtener un mejor conocimiento de la relación entre las variables psicológicas y la calidad de vida, como se detallará más adelante.
4. La muestra de este estudio presenta un menor número de síntomas de ansiedad del esperado en los tres momentos de medida. Los menores niveles de ansiedad de estos

pacientes podrían influir en que su calidad de vida en la dimensión emocional fuera similar a la población oncológica general, ya que tres de los seis ítems de esta dimensión están relacionados con la ansiedad.

6. ¿Se producen cambios en las dimensiones y en la valoración global de la calidad de vida de los pacientes con gliomas a lo largo de los tres momentos de medida?

A los tres meses de la cirugía se observa una menor calidad de vida en la dimensión física y específica de los tumores cerebrales frente a la medida pre-cirugía, que además se mantiene en la medida de los seis meses. Este empeoramiento físico y de los síntomas neurocognitivos específicos de esta localización tumoral a los tres meses coincide con la aplicación de los tratamientos oncológicos, que tal y como señalan Bampoe et al. (2000) y Yavas et al. (2011) podrían ser los responsables del descenso en la calidad de vida en estas dimensiones. En la medida de los seis meses a pesar de que los pacientes han finalizado la radioterapia tres meses antes, permanece la menor calidad de vida en ambas dimensiones. Los efectos neurotóxicos diferidos de esta modalidad de tratamiento, descritos por Sheline, William & Smith (1980), junto con los propios de la quimioterapia oral, pueden ser los responsables de que en este momento de medida permanezca el deterioro a nivel físico y el aumento de las manifestaciones específicas de la localización tumoral.

A pesar de producirse una disminución de estas dos dimensiones, un dato a destacar es que no se producen cambios en la calidad de vida global, que se mantiene durante los seis primeros meses al igual que ocurre con la relativa a las dimensiones familiar-social, emocional y funcional se mantiene a lo largo de los tres momentos de medida. Aunque resultados no son esperados, ya que se preveía una mejoría en la valoración del área emocional y del funcional después de la cirugía; estos resultados son congruentes con los aportados por varios autores (Taphoorn et al., 2005; Mainio et al., 2006; Taphoorn et al., 2007; Corn et al., 2009; Wang et al., 2010; Dirven et al., 2014) que describían un mantenimiento de la calidad de vida en los doce

primeros meses de la enfermedad. De estos resultados puede concluirse que el propio glioma afecta a las áreas familiar-social, emocional y funcional de la calidad de vida, de igual forma que lo hacen los tratamientos oncológicos. Así, existen factores vinculados al propio tumor, como pueden ser la hospitalización, el impacto emocional del diagnóstico o el temor a su cuidado suponga un problema para sus familiares, que tienen la misma influencia en estas dimensiones de la calidad de vida que los tratamientos oncológicos y sus efectos secundarios.

7. ¿Cuál es el porcentaje de casos clínicos de ansiedad y depresión en pacientes con gliomas antes de la cirugía?

Los porcentajes de casos clínicos antes de la cirugía son del 7,3% para la ansiedad y del 14,6% para la depresión, superiores a los informados en la población general. Las cifras para la ansiedad son inferiores a las referidas por otros autores en la medida previa a la cirugía (Pringle et al., 1999; D'Angelo et al., 2008), que informaban de porcentajes de casos clínicos que oscilaban entre el 30% y el 62%. Respecto a la depresión, los valores son similares a los publicados en diversos artículos científicos (Pringle et al., 1999; Mainio et al., 2005^a; D'Angelo et al., 2008), hallándose en un rango comprendido entre el 2,5%-16%.

8. ¿Cuáles son los porcentajes de casos clínicos de ansiedad y depresión a los tres y seis meses de la cirugía?

Tres meses después de la cirugía es el momento en el que se obtiene el menor porcentaje de casos clínicos, tanto para la ansiedad (5%) como para la depresión (9,8%) en pacientes con gliomas. Mientras que a los seis meses estas cifras aumentan y es el momento de medida en el que hay más casos clínicos para la ansiedad (10%) y para la depresión (25%). A los seis meses de la cirugía, los porcentajes de síntomas clínicos de ansiedad y depresión son similares a los aportados para población oncológica general (Derogatis et al., 1983; Grassi et al., 2004; Gil et al., 2008) y para pacientes con tumores cerebrales después de los tratamientos (Anderson, Taylor, Whittle,

1999; Pringle et al., 1999; Wellisch et al., 2002; Yavas et al., 2011); y parecen indicar que en estos pacientes se produce un aumento de los síntomas clínicos a lo largo del tiempo.

Cuando se analizan los resultados obtenidos en este estudio frente otras investigaciones, debe considerarse que en un gran número de estos trabajos se aplican instrumentos de evaluación que incluyen componentes fisiológicos (STAI, BDI-II o la Escala auto-administrada de depresión de Zung). De tal forma que estos se confundan con las manifestaciones propias de la enfermedad y sobrestimar los valores de problemas clínicos de ansiedad y depresión, lo que complica la tarea de comparación entre estudios.

Si se tienen en cuenta los resultados de los estudios en los que se utiliza la escala HADS (Gregor et al., 1996; Pringle et al., 1999; Janda et al., 2007; Kilbrigde et al., 2007; Díaz et al., 2009; Yavas et al., 2011), se pueden extraer algunas consideraciones:

- Al igual que en este estudio, las puntuaciones medias de no alcanzan el rango clínico, propuesto por los autores de la prueba, para ambas sub-escalas.
- Los pacientes con glioma de este estudio presentaron mayores puntuaciones para la subescala de depresión en cualquiera de los momentos de la medida; mientras que para la ansiedad fueron inferiores o similares.

9. ¿Los pacientes con glioma presentan más síntomas de ansiedad y depresión que la población oncológica general española en alguno de los tres momentos?

Un dato de especial interés es el menor número de síntomas de ansiedad en pacientes con gliomas frente a la población oncológica general en los seis primeros meses de la enfermedad. Estos resultados son contrarios a la hipótesis sugerida por algunos autores (Sellick & Crooks, 1999; Die Trill, 2003), que suponían que la presencia de lesiones cerebrales se asociaba a un mayor número de síntomas de ansiedad. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio implican que estos pacientes con glioma valoran la situación de enfermedad menos amenazante que otros pacientes oncológicos.

Por otra parte, la comparación de los síntomas de depresión con la población oncológica general pone de manifiesto la ausencia de diferencias significativas entre las dos poblaciones tanto antes como después del diagnóstico anatomopatológico, en contra de lo esperado y señalado por varios autores (Sellick & Crooks, 1999; Wellisch et al., 2002; Die Trill, 2003; Massie et al., 2010).

10. ¿Se producen cambios en los síntomas de ansiedad y la depresión de los pacientes con gliomas entre los tres momentos de medida?

Cuando se analiza la evolución en el tiempo de los síntomas de ansiedad, los datos coinciden con los aportados por Anderson, Taylor & Whittle (1999) y Pringle, Taylor & Whittle (1999), que señalaban que en pacientes con tumores cerebrales después de la cirugía se produce un descenso de los síntomas de ansiedad, pudiendo asociarse a que desaparece el temor a la cirugía y la anestesia, así como a la aparición de secuelas graves tras dicho procedimiento quirúrgico.

Para los síntomas de depresión, los resultados obtenidos establecen que se produce un mantenimiento de los mismos durante los seis primeros meses de la enfermedad, al igual que señalaron Litofsky et al. (2004).

Una posible explicación tanto para resultados como para los relativos a la comparación con la población oncológica de referencia, podría ser que durante los primeros momentos de la enfermedad no están presentes algunas de las características específicas de los tumores cerebrales. De acuerdo a diferentes autores (Anderson, Taylor & Whittle, 1999; Pringle, Taylor & Whittle, 1999; Pelletier et al., 2002; Wellisch et al., 2002; Díaz et al., 2009) estas cuestiones podrían suponer un aumento de la complejidad a la situación que viven estos pacientes y, a su vez, se asocian con un mayor número de síntomas de depresión. Así, en los seis primeros meses de la enfermedad puede no producirse un deterioro neurológico severo o una pérdida de autonomía de actividades básicas, sino que estas manifestaciones pueden aparecer más adelante

o coincidiendo con la progresión de la enfermedad. De igual manera, en los primeros meses tras el diagnóstico puede no estar presente el miedo a la recurrencia del glioma o a limitación en las expectativas de vida, lo que a su vez justificaría también la ausencia de diferencias entre la población oncológica general y los pacientes con glioma de este estudio.

11. ¿El rendimiento en los procesos neurocognitivos de los pacientes con glioma antes de la cirugía es menor frente a los valores de la población general, de acuerdo a la edad y nivel educativo?

Los resultados comparativos con la población normativa ponen de manifiesto uno de los datos más relevantes de este estudio y es que de forma previa a la cirugía todos los pacientes presentan un menor rendimiento en todos los dominios neurocognitivos frente a estos valores, aunque no se alcanza la significación para todos los casos. Al diferenciarlo de acuerdo a los principales dominios neurocognitivos, los datos se resumen de la siguiente forma:

- Dominio atencional: al menos el 30% de la muestra obtienen un funcionamiento menor del esperado de acuerdo a sus valores normativos en algún proceso relativo a la atención.
El grupo de edad entre los 45 y 65 años son los que presenta una peor ejecución en varios procesos (amplitud atencional, velocidad del procesamiento de la información y atención alternante).
- Habilidades viso-espaciales y viso-constructivas: al menos el 82% de los pacientes presentan un rendimiento por debajo de sus valores normativos en alguno de los procesos valorados, siendo el grupo de edad de 35 a 69 años quienes muestran un menor funcionamiento en reconocimiento de objetos y detalles.
- Habilidades lingüísticas: elevada variabilidad en el rendimiento de estos procesos, ya que únicamente el 12% presenta una ejecución por debajo del valor normativo en evocación categorial, mientras que para nominación verbal el porcentaje de peor rendimiento es del

85%. Para este último proceso el grupo de pacientes con peor ejecución tenía una edad comprendida entre los 25 y 73 con menos de 12 años de estudio.

- Funciones mnésicas: entre el 39 y el 58% muestran un rendimiento peor frente a los grupos normativos, excepto para reconocimiento verbal. Los pacientes mayores de 65 años fueron los que presentaron un peor funcionamiento para los procesos de memoria verbal.
- Funciones ejecutivas: al menos el 25% de la muestra obtienen una puntuación menor al valor normativo en algún proceso ejecutivo. Son los pacientes con más de 55 años los que peor ejecución presentan en al menos tres procesos (control mental, memoria de trabajo y planificación).

12. ¿Cómo es el rendimiento en los procesos neurocognitivos frente a los valores de la población general, de acuerdo a la edad y nivel educativo, en los dos momentos posteriores a la cirugía?

A los tres y a los seis meses se observa un comportamiento muy similar al previo a la cirugía, en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes frente a sus valores normativos, excepto para la memoria verbal y la evocación categorial. Esta semejanza hace referencia tanto en los porcentajes de participantes que mostraban una ejecución menor en cada uno de los dominios neurocognitivos, como en los grupos de edad en los que era más frecuente observar este peor rendimiento. Respecto a las excepciones, se contempla que para los procesos mnésicos verbales ningún grupo de pacientes muestra una peor ejecución en los dos momentos de medida posteriores; mientras que para la tarea de evocación categorial, el rendimiento similar entre los pacientes y su grupo normativo únicamente es similar en la medida de los tres meses después de la cirugía.

13. ¿Cuál es el porcentaje de déficits clínicos neurocognitivos en pacientes con gliomas de forma previa a la cirugía?

Los análisis realizados para dar respuesta a este interrogante aportan una información de elevada utilidad clínica, ya que permiten identificar las áreas de mayor afectación y aquellas preservadas, con el objetivo de planificar eficazmente programas de rehabilitación neurocognitiva desde los primeros momentos de la enfermedad.

Los datos obtenidos muestran que para la mayor parte de procesos neurocognitivos, al menos el 40% de la muestra presenta déficits clínicos antes de la cirugía. Además, la variabilidad observada en los porcentajes de afectación clínica entre unos dominios y otros, es congruente con la expuesta en la literatura (Tucha, Preier & Langem, 2000; Ek et al., 2010). Y pone de manifiesto que el tumor no afecta por igual a las diferentes funciones neurocognitivas, siendo el proceso menos deteriorado la generación de alternativas (22%) y el más la atención alternante (87,8%).

- Procesos con mayor porcentaje de problemas clínicos: atención alternante (87,8%), la velocidad del procesamiento de la información (75,6%) y la memoria visual inmediata (70%). Estos datos son similares a los aportados en el limitado número de estudios que analiza el papel del tumor en el rendimiento neurocognitivo (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Tucha, Preier & Langem, 2000; Ek et al., 2010; Ruge et al., 2011; Talacchi et al., 2011), coincidiendo tanto con los procesos más afectados como con los porcentajes de déficits.
- Procesos con menor porcentaje de afectación clínica: fluidez y generación de alternativas (22%), reconocimiento verbal (26,8%) y la amplitud atencional (26,8%).

14. ¿Se producen cambios en los valores de los déficits clínicos neurocognitivos a los tres y los seis meses después de la cirugía?

A los tres meses se observa la misma diversidad en los valores de déficits clínicos entre unas funciones y otras, que la referida en la medida previa a la cirugía. Así, los procesos de

velocidad del procesamiento de la información (78,5%), la atención alternante (89,6%) y la memoria visual inmediata (65,5%) se mantienen como los más afectados. Sin embargo, en este momento se produce una disminución drástica del porcentaje de déficits en la memoria verbal, formando parte del grupo de procesos menos afectados el reconocimiento verbal (10,3%), junto a la amplitud atencional (10,3%) y la evocación categorial (13,8%). Respecto a los resultados de la memoria verbal, en las conclusiones del segundo y tercer momento de evaluación se indicó que la falta de una forma paralela del TAVEC podría ser la responsable de estos resultados, debido al efecto aprendizaje y práctica.

A los seis meses de la cirugía se aprecian cifras de déficits neurocognitivos similares al momento previo a la cirugía para la orientación, amplitud atencional y evocación categorial. Además, la velocidad del procesamiento de la información (82,1%) y la atención alternante (85,7%) permanece como dos de los procesos más afectados, junto con el control mental (67,4%). Los componentes de la memoria verbal se mantienen como las áreas menos afectadas, principalmente el reconocimiento verbal (7,1%), la memoria verbal inmediata (10,7%) y la memoria a corto plazo evocación claves (10,7%).

15. ¿Cómo evoluciona el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con glioma a lo largo de los tres momentos de medida?

Antes de contestar a la presente cuestión es necesario destacar que las diferencias en la edad y en la propia naturaleza de la propia enfermedad, obligan a distinguir la evolución del rendimiento neurocognitivo entre gliomas de alto y bajo grado. Esto permite aportar una información específica para ambos subgrupos.

En pacientes con gliomas de bajo grado no se observan cambios en el rendimiento de los dominios neurocognitivos entre la medida previa a la cirugía y los tres meses después de la misma. A los seis meses se contempla una mejoría en el funcionamiento del dominio del lenguaje (nominación verbal) respecto al momento previo a la cirugía, así como en la memoria verbal

(memoria inmediata) frente a las dos medidas anteriores (pre-cirugía y tres meses). Para el resto de dominios neurocognitivos atencionales, de las habilidades viso-espaciales, memoria visual y de las funciones ejecutivas no se producen cambios en su funcionamiento en los seis primeros meses de la enfermedad.

En pacientes con gliomas de alto grado a los tres meses se evidencia un empeoramiento en dominios atencionales (velocidad del procesamiento de la información) y en funciones ejecutivas (fluidez y generación de alternativas); mientras que al contrario se observa una mejoría en la ejecución de tareas de memoria visual inmediata. Para la medida de los seis meses, se aprecia que los pacientes con gliomas de alto grado mantienen el peor rendimiento en funciones ejecutivas (fluidez y generación de alternativas) y la mejor ejecución en memoria visual inmediata. Para el resto de dominios atencionales, habilidades viso-espaciales y del lenguaje no se producen cambios a lo largo del tiempo durante los primeros seis meses de la enfermedad.

De toda la información relacionada con el rendimiento neurocognitivos de los pacientes con glioma pueden alcanzarse las siguientes reflexiones, la mayor parte coincidentes con los datos expuestos en la literatura científica:

El propio glioma puede ser el responsable del menor rendimiento neurocognitivo observado en estos pacientes, sin que otros factores interfieran, tal y como habían indicado diversos autores de estudios empíricos (Taphoorn et al., 1994; Giovagnoli, 1999; Klein et al., 2002; Taphoorn, 2003; Bosma et al., 2007; Douw et al., 2009) y de artículos de revisión (Taphoorn & Klein, 2004; Giovagnoli, 2012; Heimans & Reijneveld, 2012; Schagen et al., 2014).

- Los procesos neurocognitivos más afectados son los relativos al dominio atencional (velocidad del procesamiento de la información y atención alternante), dominio mnésico (memoria visual inmediata, memoria verbal inmediata y procesos de recuperación información verbal con claves), habilidades lingüísticas (denominación verbal) y viso-espaciales (reconocimiento de objetos y distinción de detalles), así como funciones ejecutivas (planificación, memoria de trabajo y control mental) (Klein et al., 2002; Taphoorn & Klein,

2004; Douw et al., 2009; Sanz, Olivares & Barcia, 2011^a; Henriksson, 2011; Heimans & Reijneveld, 2012; Soccianti et al., 2012).

- A partir de los datos sobre déficits clínicos neurocognitivos puede sugerirse que la edad parece jugar un papel determinante en la preservación del funcionamiento (Tucha, Preier & Langem, 2000; Kayl & Meyers, 2003). De esta forma los sujetos más jóvenes (menores de 35 años) muestran un rendimiento semejante a los valores normativos para la mayor parte de procesos y parecen beneficiarse en mayor medida del efecto de la práctica en algunos dominios, principalmente los mnésicos verbales. De igual modo, el nivel educativo en los procesos verbales (evocación categorial, nominación verbal, fluidez fonológica) parece desempeñar la misma función de protección cuando la escolaridad es superior a diez años.
- Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la existencia un patrón de evolución diferente para algunos procesos de los dominios neurocognitivos de memoria, lenguaje y funciones ejecutivas, de acuerdo al grado de malignidad.
 - Los pacientes con glioma de bajo grado mejoran su rendimiento en memoria verbal inmediata y nominación verbal a los seis meses, respecto a la medida previa a la cirugía.
 - Los pacientes con glioma de alto grado presentan un peor funcionamiento en fluidez y generación de alternativas y una mejor ejecución en memoria visual inmediata a partir de los tres meses de la cirugía que se mantiene en la medida de los seis meses. Estos datos son parcialmente semejantes a los aportados por Santini et al. (2012) ya que estos últimos encontraron un mayor número de procesos afectados.
- Son diferentes los autores que coinciden en señalar que en un importante número de procesos neurocognitivos valorados se mantienen el rendimiento entre la medida previa a la cirugía y los primeros meses después de la misma (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Teixidor et al., 2007; Talacchi et al., 2011; Santini et al., 2012; Schagen et al., 2014). Estos resultados son congruentes con los obtenidos en esta investigación en la que se ha puesto de manifiesto la

ausencia de cambios en el funcionamiento de la mayor parte de procesos neurocognitivos entre los tres momentos de medida, tanto para los pacientes con gliomas de alto y bajo grado.

- La información anteriormente expuesta es congruente con la idea planteada por diversos autores (Bosma et al., 2007; Hilvedra et al., 2010; Schagen et al., 2014) que indica que los tratamientos oncológicos adyuvantes pueden ayudar a estabilizar o mantener el rendimiento neurocognitivo durante los primeros meses de la enfermedad.

16. ¿Existe relación entre la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión y el rendimiento neurocognitivo en pacientes con glioma en los tres momentos medida?

La información que da respuesta a este interrogante se resume dada su amplitud en la Tabla 43, señalándose a continuación las reflexiones más destacadas en este sentido.

Respecto a los síntomas de ansiedad puede señalarse que se asocian de forma negativa con la dimensión emocional de la calidad de vida antes de la cirugía y a los tres meses. Como dato a destacar se observa que en la medida de los seis meses, coincidiendo con un aumento de los de los casos clínicos de ansiedad, ésta se asocia inversamente con la calidad de vida global y con todas las dimensiones excepto con la familiar-social. Estos datos son congruentes con los expuestos por otros autores, que mostraron una relación similar de la ansiedad con la dimensión emocional (Janda et al., 2007), con la física y la específica de tumores cerebrales (Anderson, Taylor & Wthittley, 1999; Mainio et al., 2003); quienes además informaban de unos valores similares de síntomas clínicos de ansiedad, en torno al 16%.

Tabla 43. Principales relaciones entre calidad de vida, síntomas de ansiedad y depresión y rendimiento neurocognitivo en los tres momentos de medida

	Antes de la cirugía	Tres meses después de la cirugía	Seis meses después de la cirugía
Síntomas de ansiedad: relación negativa			
	- Dimensión emocional - Calidad de vida global	- Dimensión emocional	- Dimensión física - Dimensión emocional - Dimensión funcional - Dimensión específica - Calidad de vida global - Memoria verbal (reconocimiento)
Síntomas de depresión: relación negativa			
Calidad de vida	- Dimensión física - Dimensión familiar-social - Dimensión vida emocional - Dimensión funcional - Dimensión específica - Calidad de vida global	- Dimensión física - Dimensión vida emocional - Dimensión funcional - Dimensión específica - Calidad de vida global	- Dimensión física - Dimensión familiar-social - Dimensión vida emocional - Dimensión funcional - Dimensión específica - Calidad de vida global
Rendimiento neurocognitivo	- Atención (velocidad procesamiento información)	- Atención (orientación y velocidad procesamiento información)	- Atención (todos los procesos)
	- Lenguaje (nominación verbal)	- Lenguaje (nominación verbal)	- Habilidades viso-espaciales (todos los procesos)
	- Memoria verbal (evocación libre corto plazo y evocación largo plazo)	- Funciones ejecutivas (fluidez y generación alternativas)	- Lenguaje (todos los procesos) - Memoria verbal y visual (todos los procesos)
	- Funciones ejecutivas (memoria de trabajo y planificación)		- Funciones ejecutivas (todos los procesos)
Calidad de vida global: relación positiva			
	- Atención (orientación y velocidad procesamiento información)	- Atención (orientación y atención alternante)	- Atención (todos los procesos)
	- Habilidades viso-espaciales (organización visual)	- Funciones ejecutivas (fluidez y generación alternativas)	- Habilidades viso-espaciales (todos los procesos)
	- Lenguaje (nominación verbal)		- Lenguaje (todos los procesos)
	- Memoria verbal y visual (inmediata y corto plazo)		- Memoria verbal y visual (todos los procesos)
	- Funciones ejecutivas (memoria trabajo)		- Funciones ejecutivas (todos los procesos)
Calidad de vida funcional: relación positiva			
	- Atención (orientación)	- Atención (orientación y atención alternante)	- Atención (todos los procesos)
	- Lenguaje (nominación verbal)	- Memoria verbal (inmediata y corto plazo libre y largo plazo claves)	- Habilidades viso-espaciales (todos los procesos)
	- Memoria verbal (inmediata y corto plazo libre)	- Funciones ejecutivas (memoria trabajo)	- Lenguaje (todos los procesos) - Memoria verbal y visual (todos los procesos)
	- Funciones ejecutivas (fluidez y generación alternativas)		- Funciones ejecutivas (todos los procesos)
Calidad de vida específica: relación positiva			
	- Atención (orientación y velocidad procesamiento información)	- Atención (orientación, velocidad procesamiento información y atención alternante)	- Atención (todos los procesos)
	- Habilidades viso-espaciales (organización visual)	- Habilidades viso-espaciales (copia)	- Habilidades viso-espaciales (todos los procesos)
	- Lenguaje (nominación verbal)	- Lenguaje (todos los procesos) - Memoria verbal (inmediata, corto y largo plazo) - Funciones ejecutivas (control mental, memoria trabajo y fluidez alternativas)	- Lenguaje (todos los procesos) - Memoria verbal y visual (todos los procesos) - Funciones ejecutivas (todos los procesos)

Otro resultado a considerar, que coincide con la información aportada por Talacchi et al. (2011), es la ausencia de relación entre el rendimiento neurocognitivo y la ansiedad tanto antes como después de la cirugía, excepto una relación aislada con el reconocimiento verbal a los seis meses. Así, se confirma que en pacientes con gliomas los síntomas de ansiedad no se asocian con el rendimiento para las principales funciones neurocognitivas: atención, habilidades visoespaciales, lenguaje, memoria y funciones ejecutivas, al menos durante los seis primeros meses después del diagnóstico anatomopatológico del tumor.

Respecto a los síntomas de depresión su papel tanto en la calidad de vida como en el rendimiento neurocognitivo es muy diferente desde los primeros momentos de la enfermedad. A diferencia de otros autores que hallaban una relación inversa de los síntomas de depresión con determinadas dimensiones de la calidad de vida: física y específica de tumores cerebrales (Anderson, Taylor & Wthittley, 1999; Mainio et al., 2005^{a,b}; Janda et al., 2007) y funcional (Pelletier et al., 2002; Janda et al., 2007). En este estudio, tanto antes de la cirugía como a los seis meses de la misma, la depresión se asocia de forma negativa con la calidad de vida global y con todas las dimensiones. Incluso a los seis meses de la cirugía, los síntomas de depresión son uno de los factores que mejor explica la presencia de diferencias en todas las áreas de calidad de vida, excepto en la familiar-social, así como en la valoración global. Por tanto, estos datos abalan la idea de que los síntomas de depresión son una de las variables más relevantes en la calidad de vida de los pacientes con glioma y que determina la experiencia subjetiva y el grado de sufrimiento asociado a la enfermedad de cada paciente y, por tanto, su calidad de vida, de igual forma que indicaban (Giovagnoli et al., 2005; Fox, Lyon & Farace, 2007; Liu et al., 2009^a; Kvale et al., 2009).

Un último aspecto a considerar en este sentido, es que la relación de los síntomas de ansiedad y depresión con la calidad de vida abarcan un mayor número de dimensiones o se hace más notable cuando las manifestaciones de ambas entidades psicopatológicas suponen un problema clínico. Esta podría ser la explicación por la que no se evidencia una asociación entre estas variables para la población sana o para pacientes con otras patologías (Martínez-Martín,

2006). Por todo ello, la inclusión de los síntomas de ansiedad y principalmente los de depresión deben ser incluidos en el modelo de evaluación de la calidad de vida, propuesto por Liu et al. (2009)^a.

La relación entre los síntomas de depresión y el rendimiento neurocognitivo queda demostrada en la presente investigación, al igual que señalaban Anderson, Taylor & Whittle (1999) y Talacchi et al. (2011). Si bien antes de la cirugía y a los tres meses de la misma, estos síntomas se asocian de forma inversa con algunos procesos, principalmente relativos a la atención, lenguaje y funciones ejecutivas, coincidiendo con los anteriores autores. A los seis meses, medida en la que se observa un mayor porcentaje de casos clínicos de depresión, la relación se produce con todos los procesos neurocognitivos valorados; e incluso estos síntomas son uno de los factores que mejor explican la varianza del rendimiento en funciones ejecutivas (habilidad de planificación). La robusta relación observada en este estudio entre depresión y rendimiento neurocognitivo sustenta la necesidad de conocer, no sólo las variables que determinan la calidad de vida de estos pacientes, sino también el efecto sinérgico que dicha relación puede tener en la experiencia subjetiva de la enfermedad de los pacientes, como se indica en la teoría de los “*cluster symptoms*” (Lenz et al., 1997; Armstrong, 2003).

En la literatura de daño cerebral sobrevenido se indica que la calidad de vida de estos enfermos es dependiente de dicho daño, aspecto también remarcado en pacientes con tumores cerebrales pero escasamente analizado en esta población (Taphoorn et al., 1994; Osoba et al., 1997; Giovagnoli, 1999; Giovagnoli et al., 2005). El denominador común de estas investigaciones fue que la presencia de déficits o fallos en dominios atencionales se asociaba con una peor valoración de la calidad de vida global de los pacientes con gliomas en los diferentes momentos de la enfermedad.

En la presente investigación además de analizar la relación con la calidad de vida global, también se analiza la asociación entre cada una de las dimensiones de este constructo con todos los procesos neurocognitivos valorados. Respecto a la valoración global, los resultados obtenidos

ponen de manifiesto que ya de forma previa a la cirugía ésta se asocia positivamente con el funcionamiento en todas las funciones neurocognitivas superiores (atención, habilidades visoespaciales, lenguaje, memoria y funciones ejecutivas). Y a los seis meses esta relación se extiende a todos los procesos valorados, e incluso es una de las variables que mejor explica el rendimiento en el proceso de reconocimiento de objetos y detalles. Estos resultados ponen de manifiesto que la valoración global que estos pacientes realicen de su experiencia de la enfermedad y de su calidad de vida, van a estar asociadas al rendimiento en las pruebas neurocognitivas objetivas, desde las fases iniciales de la enfermedad.

Cuando se analiza la relación con cada una de las dimensiones de la calidad de vida, los aspectos más relevantes a destacar son:

- Dimensión funcional. Relación entre el funcionamiento en pruebas neurocognitivas y la valoración que la persona hace sobre su desempeño en el actividad funcional. De tal forma que los pacientes con un mayor rendimiento neurocognitivo desde el principio de la enfermedad son aquellos que se valoran como más activos y con menos dificultades funcionales.
- Dimensión específica. El dato más interesante es que a partir del tercer mes, cuando se produce un empeoramiento en la calidad de vida de esta dimensión, se observa que la relación con el rendimiento incluye un mayor número de procesos neurocognitivos. Esta información, contraria a la aportada por Taphoorn et al. (1992), pone de manifiesto que en estos pacientes sí que existe relación entre la valoración subjetiva de los problemas cognitivos y manifestaciones conductuales con su rendimiento en pruebas neuropsicológicas. De todo esto, podría inferirse que estos pacientes no sobre-estiman de sus dificultades, como ocurre en otras poblaciones oncológicas (López-Santiago, Cruzado & Feliu, 2012) y que presentan una valoración subjetiva de los déficits ajustada a los problemas neurocognitivos.

- Dimensión familiar-social. La relación de esta dimensión de la calidad de vida con el rendimiento neurocognitivo tanto en la medida previa a la cirugía como en la relativa a los seis meses, es un dato no esperado ya que en la literatura revisada no se ha hallado nada al respecto.

A partir de la información expuesta pueden indicarse las siguientes reflexiones, que será aconsejable se incorporen a la práctica clínica de los pacientes con glioma y se consideren en algunas de las líneas de investigación en este campo:

- La comprensión de la vivencia subjetiva de la enfermedad en estos pacientes no debe limitarse a la dimensión emocional de su calidad de vida. En este sentido, el modelo de evaluación clínica, propuesto por Liu et al. (2009)^a debe integrar los síntomas de depresión y el rendimiento neurocognitivo, así como la relación entre ambos para explicar la variabilidad en la calidad de vida de estos pacientes. Tal y como indicaban Bampoe, Ritvo & Bernstein (1998), Armstrong (2003) y Armstrong et al. (2004), la integración de dichas variables permite determinar el impacto valorado de forma subjetiva y el papel que desempeñan en las diferentes dimensiones de la calidad de vida de los pacientes con gliomas. Además, facilitará la comprensión del efecto de los síntomas en el grado de bienestar de cada una de las áreas considerando, a su vez, los factores internos y externos que pueden influir en estos síntomas (Rhodes & McDaniel, 1999; Armstrong, 2003).
- El análisis de la relación de la calidad de vida con los síntomas de ansiedad y depresión, así como con el rendimiento neurocognitivo no debe ceñirse a un único momento de medida; sino que deberá realizarse en las diferentes fases de la enfermedad, principalmente en aquellos momentos considerados de crisis por Holland & Rowland (1989). Esto se debe a que en estos momentos se puede observar un aumento de los problemas clínicos en estas variables psicológica que implicará, tanto para los síntomas de

ansiedad y depresión como para el rendimiento neurocognitivo, una relación más robusta con la calidad de vida de los pacientes con glioma.

17. ¿Influyen los factores moduladores recogidos en la literatura, en la calidad de vida de los pacientes con glioma en alguno de los tres momentos de medida?

Respecto a los factores sociodemográficos se halla que el género influye únicamente en el momento previo a la cirugía, observando que las mujeres presentan una mayor calidad de vida funcional frente a los hombres, de tal forma que se encuentran más activas en las áreas de su vida diaria y están más satisfechas. En los dos momentos posteriores a la cirugía, los datos son congruentes a los aportados por diferentes autores (Giovagnoli, 1999; Brown et al., 2005; Giovagnoli et al., 2005; Gustaffson, Edvardsson & Ahlström, 2006; Budrukhar et al., 2009; Liu et al., 2009^b), al no hallarse relación entre la calidad de vida y el género de la muestra. La característica en común entre la presente investigación y los estudios citados anteriormente es que la muestra estaba formada únicamente por pacientes con glioma. Por tanto, puede señalarse que durante la aplicación de los tratamientos oncológicos el género no determina la calidad de vida de esta población.

A nivel médico-clínico, el único factor que influye en la calidad de vida de forma previa a la cirugía, es la presencia de crisis epilépticas aunque en la dirección contraria a la esperada. Así, los pacientes que presentaban esta sintomatología mostraban una mejor calidad de vida tanto a nivel familiar-social como en la valoración global, datos opuestos a los aportados Klein et al. (2001 y 2003^b) y Schmidinger et al. (2003). Una posible interpretación para este resultado es que son otras manifestaciones, como los déficits motores y del lenguaje o las cefaleas, las que se podrían asociarse con una peor calidad de vida en estos pacientes con glioma en el momento inicial de la enfermedad.

A los seis meses de la cirugía, el grado de malignidad del glioma y el uso de corticoides son los dos factores que influyen en la calidad de vida, observándose dicha relación únicamente en la

medida de los seis meses. De manera específica, se halla que los pacientes con glioma de alto grado muestran un menor funcionamiento en actividades diarias, un mayor número de manifestaciones específicas de tumores cerebrales y malestar asociado, además de una peor calidad de vida global. Estos datos están en la línea de los observados por otros autores, (Salo, et al., 2002; Brudukkar et al., 2009), aunque ellos obtuvieron estas diferencias antes de la aplicación de tratamientos oncológicos. Es importante considerar que en estos estudios se incluyen pacientes con patología cerebral benigna, motivo por el cual la peor calidad de vida de aquellos con glioma de alto grado puede evidenciarse desde las fases iniciales de la enfermedad. Ante tumores de igual origen, se considera que las diferencias en ciertas características de la histología de la enfermedad, que incluyen la agresividad del tumor, el daño cerebral y sus consecuencias en la situación clínica del paciente, pueden ser más notables a partir del sexto mes de la cirugía e impactar de forma negativa en la calidad de vida, explicando los resultados obtenidos.

Respecto a la corticoterapia, se encuentra que su uso a los seis meses provoca una peor valoración de la dimensión emocional de la calidad de vida, datos que están a favor de la información aportada por Wellisch et al. (2002) y Litofsky et al. (2004); aunque en esta investigación el uso de corticoides no se asocia con una mayor presencia de síntomas de ansiedad y depresión.

Un último dato a tener en cuenta es que ni los tratamientos oncológicos ni el tipo de cirugía realizada afectan en la calidad de vida de los pacientes en este estudio. Sin embargo, la variabilidad en los tratamientos y el limitado tamaño muestral pueden estar interfiriendo en estos resultados, aspecto a tener en cuenta y subsanar en futuras investigaciones.

18. ¿Afectan los factores moduladores citados en la literatura, a los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes con glioma, en alguno de los tres momentos de medida?

En relación a estos factores moduladores, no se observa una continuidad en su efecto a lo largo del tiempo. Así, el grado de malignidad del glioma explica diferencias en los síntomas de

ansiedad únicamente antes de la cirugía, siendo los pacientes con gliomas de bajo grado quienes presentan un mayor número de síntomas antes de la cirugía. Estos datos indican que los pacientes con lesiones de menor malignidad perciben la situación de forma más amenazante, e irían en la línea de los resultados aportados por Pringle, Taylor & Whittle (1999). Estos autores observaron que de forma previa a la cirugía, los enfermos con neoplasias benignas presentaban un mayor número de síntomas de ansiedad frente a aquellos con lesiones malignas y más agresivas.

Al igual que señalaban Mainio et al. (2005)^b, Arnold et al. (2008) y D'Angelo et al. (2008) la historia psicopatológica previa influye en los síntomas de depresión, aunque solamente lo hace a los tres meses de la cirugía. El hecho de que en otros momentos no suponga un factor de riesgo en el desarrollo de estos síntomas, puede deberse a que otros aspectos, como por ejemplo el recibir un diagnóstico oncológico o las manifestaciones propias del tumor, posean un efecto más notable en la sintomatología depresiva que la historia psicopatológica previa.

Otro de los factores que influye en estos síntomas es la presencia de progresión radiológica de la enfermedad, que se asocia con un mayor número de síntomas de ansiedad a los tres meses de la cirugía. No se han hallado en la literatura resultados a este respecto lo que no permite comparar la información con otros estudios. La posible causa del mayor número de síntomas de ansiedad en estos pacientes, es que la progresión del tumor puede conllevar un empeoramiento en la situación clínica; que a pesar de ser leve, se asocie con un mayor número de preocupaciones y se valore como amenazante para su salud.

En último lugar, a los seis de la cirugía ninguno de los factores moduladores recogidos en la literatura se relacionan con los síntomas de ansiedad y depresión. Así, la información obtenida a este respecto no facilita la consecución de un consenso sobre el papel de determinadas variables en el desarrollo y evolución de estos síntomas. Ya que algunos de los resultados obtenidos son contrarios a los indicados por otros autores y no facilitan el esclarecimiento del

papel de factores como por ejemplo la historia psicopatológica, la lateralidad del glioma, la aplicación de quimioterapia o el uso de corticoterapia.

19. ¿Los factores moduladores señalados en la literatura influyen en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con glioma en los tres momentos de medida?

De los tres grupos de variables dependientes, éste es el que se asocia con un mayor número de factores moduladores, principalmente después de la cirugía.

En primer lugar, en esta población queda demostrada la relación entre el rendimiento neurocognitivo y la edad y nivel educativo, como previamente ya habían indicado otros autores (Jurado, Molet & Junqué, 1994; Giovagnoli, 1999; Tucha, Preier & Langem, 2000; Kayl & Meyers, 2003; Bosma et al., 2007; Silva, Miotto, De Lucia & De Aguiar, 2007; Sanz, Olivares & Barcia, 2011^a). Así, dicha relación se consideró en la realización de los análisis estadísticos para controlar su efecto y poder determinar con claridad el papel de otros factores médico-clínicos en el funcionamiento neurocognitivo de estos pacientes.

En este sentido, el grado de malignidad del glioma afecta desde el primer momento de medida al rendimiento en funciones ejecutivas (habilidades de planificación), pero su influencia en los procesos neurocognitivos varía entre los tres momentos de medida. En la medida de los tres meses es la variable que más se asocia a un mayor número de diferencias neurocognitivas en los pacientes con glioma, influyendo en funciones ejecutivas (fluidez y generación de alternativas), habilidades viso-espaciales (reconcomiendo de objetos y detalles) y memoria verbal (proceso de evocación a corto plazo libre). Por el contrario a los seis meses el grado de malignidad del glioma es determinante en el rendimiento de atención (atención alternante) y habilidades viso-espaciales (reconcomiendo de objetos y detalles). Estos resultados son similares a los reflejados por Meyers et al. (2000), Talacchi et al. (2011) y Santini et al. (2012) que ponían de manifiesto una peor ejecución en diferentes procesos neurocognitivos y un mayor deterioro en pacientes con gliomas de alto grado, frente a aquellos con bajo grado para cualquier momento de

la enfermedad. Como era de esperar, estos datos implican que los pacientes con glioma de alto grado manifiestan un mayor daño cerebral y afectación del tejido sano peritumoral y estaría a favor del proceso de neuroplasticidad, ampliamente documentado por Duffau (Duffau et al., 2003; Duffau, 2008; Duffau et al., 2008; Duffau, 2009).

Por otro lado y de forma contraria a los resultados publicados por Klein et al. (2001) y Bosma et al. (2007), en esta investigación la aplicación de corticoterapia se asocia con un menor rendimiento neurocognitivo en los dos momentos de medida posteriores a la cirugía, observándose una mayor afectación en la evaluación de los tres meses. La peor ejecución en tareas atencionales y de funciones ejecutivas es un fenómeno observado en población sana que reciben tratamiento de corticoides por procesos agudos, indicado por Fietta, Fietta & Delsante (2009). La afectación de un mayor número de procesos neurocognitivos en pacientes que reciben este tratamiento en la medida de los tres meses podría deberse a la interacción de estos fármacos con los efectos agudos neurotóxicos de los tratamientos oncológicos.

La progresión de la enfermedad, informada mediante RM, es uno de los factores moduladores sobre los que más consenso existe para determinar su efecto negativo en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes tanto con gliomas de alto como de bajo grado (Archibald et al., 1994; Meyers et al., 2000; Torres et al., 2003; Giovagnoli et al., 2005; Bosma et al., 2007). En esta investigación los procesos más afectados en pacientes que presenta progresión radiológica de la enfermedad eran los relativos a la atención selectiva a los tres meses y a la amplitud atencional y planificación a los seis.

La lateralidad de glioma es otro de los factores que en este estudio se asocia a diferencias en el rendimiento de tareas verbales a los tres meses de la cirugía. De tal forma que los pacientes con afectación en hemisferio izquierdo mostraban un peor rendimiento en memoria verbal y en fluidez fonológica, al igual que Jurado, Molet & Junqué (1994), Hahn et al. (2003) y Miotto et al. (2011). Sin embargo, este efecto no se mantenía en el tiempo y a los seis meses los pacientes presentan un rendimiento similar en las tareas de implicación verbal, de forma independiente al

hemisferio afectado. En este sentido, la influencia de otros factores, como puede ser el tipo de cirugía aplicada, en la ejecución de los procesos del lenguaje y de las funciones ejecutivas a los seis meses de la cirugía puede explicar los resultados obtenidos. Así, parece que el efecto positivo en la preservación de la función, objetivo perseguido durante la realización del mapeo intraoperatorio, no se hace objetivable en las pruebas neurocognitivas relativas a las funciones lingüísticas (nominación verbal) hasta los seis meses después de su realización. De acuerdo a estos resultados es necesario destacar dos aspectos, por un lado la realización de mapeos intraoperatorio no se asocia únicamente con un mejor funcionamiento en lenguaje sino también en funciones ejecutivas (planificación y memoria de trabajo). La proximidad de las áreas cerebrales elocuentes para cada proceso específico así como la modularidad cerebral podrían ser algunas de las posibles causas de estos resultados. Por otro lado, a pesar de que se considera que la disminución del edema y de las complicaciones asociadas a la cirugía se solventa a los tres meses, la relación sinérgica de estas junto a los efectos agudos y neurotóxicos de los tratamientos oncológicos podría ser la responsable de que no se obtuviera información de sus beneficios a nivel neurocognitivo hasta los pasados los seis primeros meses de la misma.

En resumen el grado de malignidad del glioma y la presencia de progresión de enfermedad junto con la aplicación de corticoterapia son los factores médico-clínicos que parecen tener un papel más determinante en el rendimiento de determinados procesos neurocognitivos, principalmente aquellos asociados a dominios atencionales, habilidades viso-espaciales y funciones ejecutivas.

20. ¿Pueden los síntomas de depresión y las variables neurocognitivas de la medida pre-cirugía predecir la calidad de vida de los pacientes con glioma a los seis meses de la cirugía?

Este último interrogante surge por la necesidad de determinar antes de la cirugía cuáles son las variables psicológicas, tanto a nivel de síntomas de depresión como a nivel neurocognitivo, que se asocian con problemas en la calidad de vida de los pacientes con glioma a los seis meses.

Así, se pueden identificar a grupos de riesgo en la fase inicial de la enfermedad en los que se definen las áreas de intervención psicológica específicas y que permiten prevenir la aparición de problemas en las dimensiones de la calidad de vida y una mala valoración global de la misma.

En este estudio, se halla que los síntomas de depresión iniciales de los pacientes con glioma son uno de los factores más relevantes de una peor calidad de vida, tanto de la valoración global como de las dimensiones funcional y específica de tumores cerebrales. Estos datos coinciden con los aportados en diversas investigaciones (Giovagnoli, 1999; Lovely, Miaskowski & Dodd, 1999; Pelletier et al., 2002; Mainio et al., 2006; Pangilinan, Kelly & Pangilinan, 2007), en los que se destaca el papel de la depresión en la calidad de vida de estos pacientes a lo largo de los diferentes momentos de la enfermedad.

Sin embargo, en la presente investigación se aportan dos consideraciones adicionales a estos estudios. La primera es que los síntomas de depresión no determinan únicamente la calidad de vida global, como se señala en las investigaciones anteriormente citadas, sino también afecta la relativa a la dimensión funcional y a la específica de los tumores cerebrales. Esto implica que aquellos pacientes que muestren más síntomas depresivos antes de la cirugía van a tener a los seis meses una peor calidad de vida a nivel funcional, que conlleva un menor funcionamiento en las actividades diarias y una menor satisfacción con las mismas; así como más dificultades específicas de la localización tumoral (valoración subjetiva de problemas en la memoria y en la concentración, cambios en la personalidad o dificultad en la expresión de pensamientos) y un mayor malestar asociado a las mismas.

La segunda consideración es que junto a los síntomas de depresión, el rendimiento en determinados procesos neurocognitivos antes de la cirugía ayuda en la predicción de una deficitaria calidad de vida. Estos datos reafirman la relación entre la calidad de vida y el rendimiento neurocognitivo, expuesta tanto en este trabajo como en la literatura científica al uso, y ayudarían a entender por qué la calidad de vida de los pacientes con daño cerebral es dependiente de las manifestaciones de dicho daño, como indicaban Moreno-Gea (1996) y

Martínez-Martín (2006). En este sentido, se encuentra que el rendimiento previo a la cirugía en funciones ejecutivas y de forma específica en memoria de trabajo, determina la calidad de vida global a los seis meses; mientras que las habilidades viso-espaciales lo harán para las dimensiones funcional y específica de tumores cerebrales. Así, la presencia de problemas en memoria de trabajo, organización visual, así como en reconocimiento de objetos y detalles en el primer momento de la enfermedad, implica una peor calidad de vida a nivel global, funcional y específica de tumores cerebrales, respectivamente.

Esta información pone de manifiesto la necesidad de aplicar instrumentos de medida específicos a un determinado proceso, que ya aportan una marcada sensibilidad en el estudio de las relaciones entre el rendimiento neurocognitivo y diferentes variables psicológicas. Además de que ayuda a identificar la influencia de dichos procesos en la calidad de vida de los pacientes con glioma.

Por tanto, la correcta valoración neurocognitiva de los pacientes con glioma debe incluir los instrumentos neuropsicológicos señalados por Reardon et al. (2011), Wefel et al. (2011)^b y Schagen et al. (2014), que ayudan a identificar los procesos más afectados en pacientes con tumores cerebrales y los más sensibles al cambio asociado a los tratamientos oncológicos. Además, se recomienda la inclusión de pruebas que valoren las habilidades viso-espaciales dentro de los protocolos de valoración neurocognitiva, tanto en la práctica clínica como en el marco de la investigación. En este estudio se han definido como unas de las más afectadas, que juegan un papel en el rendimiento neurocognitivo y en la calidad de vida de los pacientes con glioma.

Una vez dada respuesta a los interrogantes que motivaron la realización de esta investigación, se plantean las limitaciones de la misma que han podido influir en algunos de los resultados obtenidos. Y se establecen a partir de los trabajos de revisión publicados por Taphoorn, Sizoo & Bottomley (2010), Reardon et al. (2011), Rooney, Carson & Grant (2011) y Dirven et al. (2014).

La primera y más importante hace referencia al limitado tamaño de la muestra. La baja prevalencia de los tumores cerebrales en población adulta (13º lugar en frecuencia de todas las patologías oncológicas) junto con la naturaleza longitudinal del estudio en población clínica, son las dos principales causas de esta carencia.

Al tratarse de pacientes con glioma el riesgo de muerte, empeoramiento neurológico brusco, sumados a otras causas principalmente asociadas a problemas burocráticos y administrativos (Walker et al., 2003), hacen que los estudios de medidas repetidas sean propensos a una pérdida de participantes entre los momentos de medida. Un criterio adicional en este estudio que pudo limitar aún más el tamaño muestral, fue la exclusión a los tres y seis meses de la cirugía de aquellos pacientes que fueron sometidos únicamente a biopsia para diagnóstico anatomopatológico del glioma. El motivo por el cual se descartaron estos pacientes fue para evitar la mortandad experimental asociada a deterioro neurológico rápido, que puede asociarse a este procedimiento al no producirse resección quirúrgica del glioma.

Para mitigar la probabilidad de mortandad experimental por absentismo se realizan dos recomendaciones:

- Incluir los protocolos de valoración neuropsicológica y de la calidad de vida dentro de la práctica clínica, de tal forma que los pacientes comprendan estas evaluaciones como parte del tratamiento y de los cuidados que reciben.
- Acoplar la medida de seguimiento a la asistencia hospitalaria concertada (revisiones médicas o citas de rehabilitación neurológica).

El escaso tamaño de la muestra supone un hándicap para la potencia estadística de los análisis realizados y además restringe la posibilidad de realizar análisis más complejos para sustentar las conclusiones y completar el modelo teórico propuesto por Liu et al. (2009)^a.

La segunda limitación a destacar hace referencia a la falta de grupo control. La carencia de un grupo control no permite corregir el efecto de la práctica que se ha podido producir en los

cuestionarios neurocognitivos y dificulta la optimización de la información obtenida. En pacientes con gliomas se ha planteado la utilización de diferentes grupos control: a) población oncológica con diferentes localizaciones tumorales; b) grupos de población sana; c) pacientes con otras enfermedades neurológicas.

Sin embargo, los estudios que sí han incluido estos grupos control también han de soportar tal crítica y, por tanto, su utilidad en este contexto clínico a la hora de extraer conclusiones es limitada. A nivel de rendimiento neurocognitivo, cuando se comparan los resultados con los dos primeros grupos es necesario considerar que estas poblaciones no presentan daño cerebral. Por lo tanto, su comportamiento durante las tareas de rendimiento neurocognitivo se espera que sea cualitativamente diferente y puede conducir a resultados equívocos. Cuando se comparan con pacientes con otras patologías neurológicas, el tratamiento de éstas no suele ser quirúrgico sino únicamente farmacológico (esclerosis múltiple ó corea de Huntington); por lo que la comparación con el rendimiento neurocognitivo de estos pacientes puede dar lugar a resultados sesgados.

Por estos motivos en el presente estudio se planteó la utilización de un grupo control de pacientes diagnosticados de neoplasia benigna (meningioma), candidatos a cirugía para la resección del tumor y confirmación histopatológica. De esta forma, se igualaban ciertas características de la situación clínica, que son determinantes en el estudio de la calidad de vida de estos pacientes:

- Diagnóstico de tumor cerebral, por lo tanto se iguala el impacto emocional ante la noticia y posibilita estudiar la relación entre los síntomas de ansiedad y depresión tanto con la calidad de vida como con el rendimiento neurocognitivo.
- Igual procedimiento quirúrgico para la resección del tumor
- Tratamientos de soporte similares a los descritos en pacientes con glioma cuando fueran necesarios.

Sin embargo, al año y medio de comenzar con las evaluaciones de los pacientes, la baja prevalencia de estas patologías benignas limitó la consecución de una muestra igualada en edad y nivel educativo, y por lo tanto se paralizó la reclutación de pacientes para este grupo control.

Como alternativa a esta limitación y a la relativa al tamaño muestral, se recomienda por un lado la realización de estudios multicéntricos que tengan acceso a pacientes con gliomas y meningioma, sin que suponga una lentitud en el tiempo la extracción de conclusiones. Otra alternativa a la falta de grupo control sería la aplicación de test que posean medidas alternativas, con el objetivo de contrarrestar el efecto de la práctica.

Aunque el diseño longitudinal aporta indiscutibles ventajas a las investigaciones de este campo de conocimiento, también supone ciertas dificultades entre ellas el efecto de la práctica que supone la tercera limitación de este estudio. En los momentos de medida de los tres y seis meses después de la cirugía se pudo observar claramente este efecto, principalmente en los procesos de memoria verbal valorados mediante el TAVEC. La falta de una forma alternativa de este instrumento, en el momento en el que se realizó esta investigación, ha sesgado los resultados obtenidos en relación a estos procesos neurocognitivos, limitando la fiabilidad de los mismos a la medida previa a la cirugía. Recientemente se ha incluido una versión paralela en la prueba TAVEC para controlar el efecto de la práctica (Nieto et al., 2014), que lo convierte en uno de los instrumentos adecuados para la valoración de la memoria verbal en población española con glioma.

Otra de las limitaciones relativas al diseño longitudinal de esta investigación hace referencia a la elección del momento de medida. Debido al comprometido pronóstico vital del glioblastoma multiforme, se seleccionaron los seis primeros meses de la enfermedad como último momento de medida, para reducir en la medida de lo posible la mortandad real y experimental de la muestra del estudio. Sin embargo, la práctica clínica arroja datos esperanzadores de mejora en el pronóstico en meses de los pacientes con glioblastoma multiforme. Este hecho junto la carencia de estudios sobre la calidad de vida a largo plazo de pacientes con gliomas de bajo grado

(Habets et al., 2014; Boele et al., 2015), pone de manifiesto la necesidad de seguimientos más duraderos en el tiempo que permitan ampliar el conocimiento sobre las variables que han sido objeto de estudio, en fases de la enfermedad sin tratamiento oncológico activo.

La última limitación se refiere a la variabilidad de los tratamientos oncológicos en la muestra seleccionada, que corresponde a las decisiones clínicas alcanzadas en el Comité de Neuro-Oncología del Hospital Clínico San Carlos. A pesar de que no se hallaron diferencias en las variables a estudio de acuerdo a la aplicación o no de tratamientos oncológicos, así como al tipo estrategia aplicada. El tamaño de algunos subgrupos (N=5) sugiera cierta cautela en la interpretación de los resultados, por la escasa potencia estadística de los resultados. En último término, la variabilidad observada en este estudio refleja una realidad, que no se puede omitir, a la que se enfrentan tanto los pacientes como los profesionales. A su vez, no se ha tenido como objetivo principal definir el impacto de la radioterapia ni de la quimioterapia; sino que este trabajo ha pretendido determinar el papel propio tumor en la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión, así como el rendimiento neurocognitivo, en aras de aportar información al modelo de evaluación clínica propuesto por Liu et al. (2009)^a.

En último lugar, se plantea la utilidad del presente trabajo desde dos perspectivas: las futuras líneas de investigación y las aplicaciones clínicas de los resultados obtenidos. Respecto a las primeras, las limitaciones metodológicas descritas anteriormente orientan las líneas futuras que implican:

- Realizar estudios multicéntricos para aumentar el tamaño de la muestra e incluir grupo control en los estudios, considerándose los pacientes con neoplasias benignas como los mejores candidatos para formar dichos grupos.
- Determinar el papel de determinados factores moduladores en el rendimiento neurocognitivo que en este estudio no ha sido posible, como por ejemplo el grado de resección quirúrgica del tumor o el lóbulo cerebral afectado.

- Mejorar los protocolos de evaluación neurocognitiva con la inclusión de pruebas neuropsicológicas que contengan versiones paralelas, para minimizar el riesgo del efecto de la práctica, principalmente las pruebas relativas a la memoria.
- Sería aconsejable planificar investigaciones con intervalos temporales de seguimiento mayor, que permitan analizar la situación clínica de los pacientes una vez que hayan finalizado los tratamientos oncológicos.
- Ampliar el modelo de evaluación clínica propuesto por Liu et al. (2009)^a, analizando el papel de otros aspectos que pueden ser determinantes en la calidad de vida, como la fatiga o las alteraciones en el sueño.

Respecto a las aplicaciones clínicas del estudio, además de las expuestas en el capítulo siete, se considera que este trabajo ha demostrado que el tumor es una de las principales causas de déficits clínico a nivel neurocognitivo, así como de problemas en la calidad de vida familiar-social y funcional. Estas dificultades tienden a mantenerse en el tiempo, durante los primeros seis meses para la mayoría de los procesos valorados, lo que apoya la necesidad de implantar programas de intervención desde las fases iniciales de la enfermedad.

Por su parte, la información relativa a los porcentajes de casos clínicos de depresión y de los procesos neurocognitivos más afectados (atención y memoria visual antes de la cirugía; funciones ejecutivas después de la cirugía), facilita la identificación de las áreas primordiales a rehabilitar en los programas de intervención neuropsicológica.

Asimismo, el análisis pormenorizado de los factores moduladores de cada una de las variables a estudio ha permitido identificar a los pacientes pueden presentar más riesgo de una calidad de vida deficitaria y dificultades a nivel neurocognitivo después de la cirugía. Así, el mayor grado de malignidad del glioma y el uso de corticoterapia después de la cirugía se asocian principalmente con una peor calidad de vida en varias de sus dimensiones. Y para el rendimiento neurocognitivo las variables involucradas en menor funcionamiento de alguno de los procesos

son: una mayor edad, una escolaridad menor de diez años, glioma de alto grado, progresión radiológica de la enfermedad y la necesidad de corticoides después de la cirugía. Por tanto, los pacientes que presenten estos factores de riesgo serán más susceptibles de recibir programas de tratamiento psicológico específicos para mejorar áreas psico-sociales y rehabilitación de procesos neurocognitivos.

Aunque en la actualidad existe escasa literatura sobre la eficacia de los programas de intervención neuropsicológica en pacientes estos, se recomienda que en el diseño de estos programas no se incluyan únicamente estrategias dirigidas a la recuperación o mantenimiento de las funciones neurocognitivas. Será aconsejable que se incorporen pautas de actuación para la prevención de los síntomas depresivos, debido al papel que desempeñan en el rendimiento neurocognitivo y en la calidad de vida; así como técnicas de intervención que trabajen de forma directa en las áreas familiar-social y funcional, con el objetivo de perseguir:

- La orientación e integración de los familiares en el proceso de recuperación neurocognitiva y en la mejorar del bienestar y de la adaptación a la nueva situación del entorno familiar.
- La validez ecológica de los programas de intervención, por lo que deben contener estrategias específicas de generalización que permitan mejorar el funcionamiento del paciente en las áreas de su funcionamiento diario, incluido el personal, familiar, social incluso la integración laboral cuando fuera posible.

IV. RESUMEN

El presente trabajo se incluye dentro del limitado número de investigaciones que analiza la calidad de vida y las variables psicológicas más importantes de los pacientes con glioma de forma previa a su exéresis quirúrgica. El objetivo general ha sido determinar el efecto del tumor en los aspectos psicológicos más relevantes de estos pacientes, sin la influencia de otros factores como pueden ser los tratamientos oncológicos o los fármacos de soporte. Además se ha pretendido conocer cómo evolucionan estas variables psicológicas una vez que la situación clínica de los pacientes cambia por la aplicación de exéresis quirúrgica y la adición de los tratamientos oncológicos adyuvantes.

Por ello, se diseñó un estudio longitudinal con tres momentos de medida, el primero antes de la cirugía que permite obtener el efecto del tumor en la calidad de vida y las diferentes variables psicológicas valoradas, sin que otros factores clínicos y de los tratamientos puedan influir. El segundo momento de medida a los tres meses de la cirugía, coincide con el fin de la radioterapia en los pacientes que recibieron este tratamiento. Y el último momento de medida coincide con los seis meses de la cirugía para la resección del glioma.

La muestra inicial estaba compuesta por 41 participantes con sospecha de glioma del Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos. Antes de la cirugía, los problemas más concretos de la calidad de vida de esta población fueron el malestar asociado a la menor participación familiar (56,1%), dificultad en la expresión de pensamientos (48%) y la frustración por un menor rendimiento (44%). La calidad de vida global y la relativa a las dimensiones familiar-social y funcional son menores en los pacientes con glioma antes de la cirugía, frente a las poblaciones referenciales.

Respecto a los síntomas de ansiedad se hallan cifras son menores (7,3%) a los referidos en la literatura, mientras que los valores para los síntomas de depresión son similares (14,6%).

Los datos del rendimiento neurocognitivo ponen de manifiesto que antes de la cirugía todos los pacientes presentan una ejecución por debajo de los valores normativos para todos los

dominios valorados. Cuando se analiza la presencia de déficits clínicos al menos el 40% de la muestra presenta problemas clínicos para la mayor parte de procesos. La variabilidad de los resultados pone de manifiesto que el tumor no afecta por igual a las diferentes funciones neurocognitivas, siendo el dominio más deterioro la atención alternante (87,8%), y el que menos la generación de alternativas (22%).

Otro de los objetivos fue analizar la relación entre la calidad de vida, ansiedad y depresión y el rendimiento neurocognitivo. Antes de la cirugía, se observa una fuerte relación entre los síntomas de depresión y la calidad de vida tanto global como en cada dimensión; así como con algunas de las principales funciones neurocognitivas (atención, lenguaje, memoria y funciones ejecutivas). Para la calidad de vida se evidencia que una mayor valoración global se asocia con un mejor rendimiento en cada uno de los procesos de cada dominio neurocognitivo. Además, se halla una relación positiva entre la valoración subjetiva de los problemas cognitivos y manifestaciones conductuales con su rendimiento en pruebas neuropsicológicas. De todo esto, podría inferirse que estos pacientes no sobre-estiman de sus dificultades.

De igual forma se analizó la influencia de algunos de los factores moduladores, recogidos en la literatura, en las principales variables a estudio:

- Calidad de vida: el género explica diferencias en la calidad de vida funcional, de tal forma que las mujeres se encuentran más activas en las áreas de su vida diaria y están más satisfechas. En contra de lo esperado, las crisis epilépticas se asocian con una mejor calidad de vida global y en la dimensión familiar-social.
- Ansiedad y depresión: el grado de malignidad del glioma explica diferencias en los síntomas de ansiedad, siendo los pacientes con gliomas de bajo grado quienes presentan un mayor número de síntomas.
- Rendimiento neurocognitivo: queda demostrada la relación inversa entre el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y la edad, así como con el nivel educativo. Además, el grado

de malignidad del glioma afecta desde el primer momento al rendimiento en funciones ejecutivas.

En los momentos posteriores a la cirugía, a los tres y seis meses, la muestra se redujo a 29 y 28 participantes respectivamente, aunque se mantienen las características sociodemográficas y médico-clínicas de la población. Los problemas más frecuentes de la calidad de vida continúan siendo el malestar y la frustración por no poder realizar las actividades funcionales, con cifras superiores al 50%.

Después de la cirugía, la calidad de las dimensiones familiar-social y funcional y la valoración global de estos pacientes sigue siendo peor que en las poblaciones referenciales. De estos datos se deriva que el propio tumor genera dificultades que afectan directamente al funcionamiento habitual en esta población. Además, estos enfermos están menos satisfechos con el apoyo percibido, tanto por parte de la familia como del grupo de amigos. Y en último lugar, su calidad de vida global está determinada por las limitaciones en las dimensiones familiar-social y funcional, y no por las relativas al área emocional.

A los tres meses de la cirugía se observa una menor calidad de vida en la dimensión física y específica de los tumores cerebrales frente a la medida previa, que se mantiene a los seis meses. Así, los efectos neurotóxicos de la radioterapia junto con los propios de la quimioterapia oral, pueden ser los responsables de que permanezca el deterioro a nivel físico y el aumento de las manifestaciones específicas de la localización tumoral.

Respecto a los casos clínicos para la ansiedad y la depresión, a los tres meses de la cirugía se observa una disminución de los porcentajes (5% ansiedad y 9,8% depresión); que a los seis meses alcanzan valores similares a los referidos para la población oncológica (10% ansiedad y 25% depresión). Cuando se analiza la evolución de los síntomas de ansiedad y depresión, los datos indican una disminución de los síntomas de ansiedad progresivamente en las dos medidas

posteriores a la cirugía; mientras que para los síntomas de depresión se evidencia un mantenimiento durante los primeros seis meses de enfermedad.

A los tres y a los seis meses de la cirugía el rendimiento neurocognitivo sigue siendo menor frente a los valores normativos, excepto para memoria verbal y evocación categorial. Los datos de déficits clínicos mantienen la variabilidad en las cifras de acuerdo al dominio considerado. En ambas medidas la velocidad del procesamiento de la información y la atención alternante se definen como los procesos neurocognitivos más afectados. Por el contrario, disminuye el porcentaje de afectación en los procesos de memoria verbal, pudiendo explicarse por el efecto de la práctica al carecer el cuestionario de forma paralela.

En pacientes con gliomas de bajo grado no se observan cambios en el rendimiento de los dominios neurocognitivos entre la medida previa a la cirugía y los tres meses después de la misma. Y a los seis meses se contempla una mejoría en el funcionamiento del dominio del lenguaje respecto al momento previo a la cirugía, así como en la memoria verbal frente a las dos medidas anteriores. En pacientes con gliomas de alto grado a los tres meses se evidencia un empeoramiento en dominios atencionales y ejecutivos; mientras que al contrario se observa una mejoría en tareas de memoria visual inmediata. Para la medida de los seis meses, se aprecia que estos pacientes mantienen el peor rendimiento en funciones ejecutivas y la mejor ejecución en memoria visual inmediata.

Después de la cirugía se mantienen las relaciones entre las variables dependientes del estudio e incluso, adquieren una mayor fuerza a los seis meses. Los síntomas de depresión se asocian de forma negativa con todas las dimensiones de la calidad de vida y con todos los procesos neurocognitivos valorados; mientras que la calidad de vida global, la funcional y específica de tumores cerebrales se relacionan directamente con el rendimiento en todos los dominios valorados.

Las variables moduladoras después de la cirugía influyen de forma diferente al momento previo:

- Calidad de vida: el grado de malignidad del glioma y el uso de corticoides se asocian de forma inversa con la calidad de vida a los seis meses de la cirugía.
- Ansiedad y depresión: la historia psicopatológica previa influye en los síntomas de depresión a los tres meses, y la progresión de la enfermedad lo hace en los síntomas de ansiedad en la misma medida.
- Rendimiento neurocognitivo: el grado de malignidad influye en las funciones ejecutivas, habilidades viso-espaciales y memoria verbal a los tres meses; en tanto es determinante en el rendimiento de procesos atencionales y habilidades viso-espaciales a los seis meses. El uso de corticoides se asocia con un menor rendimiento en dominios atencionales y ejecutivos en ambos momentos posteriores a la cirugía. La progresión de la enfermedad influye en un menor rendimiento en procesos atencionales a los tres y seis meses de la cirugía. La lateralidad del glioma afecta únicamente a tareas verbales a los tres meses. El mapeo intraoperatorio durante la cirugía se asocia con un mejor rendimiento en tareas verbales y funciones ejecutivas a los seis meses.

Un último objetivo fue determinar el papel predictor de las variables psicológicas previas a la cirugía, en la calidad de vida a los seis meses. Se halló que los síntomas de depresión iniciales predicen tanto la valoración global como la relativa a las dimensiones funcional y específica de tumores cerebrales. El rendimiento en funciones ejecutivas antes de la cirugía determina la calidad de vida global a los seis meses; y las habilidades viso-espaciales lo hacen para las dimensiones funcional y específica de tumores cerebrales.

Abstract

The present paper is included in the limited number of investigations that analyzes the quality of life and the most important psychological variables in patients with glioma prior to its surgical exeresis. The overall aim was to determine the effect of the tumor on the most important psychological aspects of these patients, without the influence of other factors such as cancer treatment or drug support. It has also been sought to know how these psychological variables evolve once the clinical condition of patients changes by the application of surgical exeresis and the addition of adjuvant cancer treatments.

Therefore, a longitudinal study with three measurement points was designed. The first, before surgery which allows to obtain the effect of the tumor in the quality of life and the different psychological variables assessed, without the influence of other clinical and treatment factors. The second measurement point takes place three months after surgery, it coincides with the end of radiotherapy in patients receiving this treatment. The last measurement moment coincides with the six months after surgery for the resection of the glioma.

The initial sample consisted of 41 participants suspected of having glioma by the Department of Neurosurgery at the Clinical Hospital San Carlos. Before surgery, the most specific problems of the quality of life of this population were discomfort associated with lower family involvement (56.1%), difficulty in expressing thoughts (48%) and frustration because of a lower yield (44%). The overall quality of life and on the family-social and functional dimensions are lower in glioma patients before surgery, compared to reference populations.

Regarding the symphoms of anxiety, we found lower figures (7,3%) in comparison to those referred in the literature, while the values for the symptoms of depression are similar (14.6%).

Neurocognitive performance data show that before the surgery all patients have a performance below the normative values for all domains valued. When the presence of clinical deficits is analyzed at least 40% of the sample presents clinical problems for most processes. The

variability of the results shows that the tumor does not affect equally to different neurocognitive functions, being the domain more deteriorated the alternating attention (87,8%), and the least the generation of alternatives (22%).

Another objective was to analyze the relationship between quality of life, anxiety and depression and neurocognitive performance. Before surgery, a strong relationship between depression symptoms and quality of life both globally and in each dimension is observed; as well as some major neurocognitive functions (attention, language, memory and executive functions). For the quality of life is evidenced that greater overall score is associated with better performance in each of the processes of each neurocognitive domain. In addition, a positive relationship between the subjective assessment of cognitive problems and behavioral manifestations with their performance in neuropsychological tests is found.

From all this, it could be inferred that these patients do not over-estimate their difficulties.

Likewise, the influence of some of the modulating factors, reported in the literature, in the main study variables were analyzed:

- Quality of life: gender explains differences in the quality of functional life, so that women are more active in the areas of their daily lives and are more satisfied. Contrary to expectations, the epileptic crises are associated with better overall quality of life and family-social dimension.
- Anxiety and depression: the degree of malignancy of glioma explains differences in anxiety symptoms, being patients with low-grade gliomas those who have a higher number of symptoms.
- Neurocognitive performance: it is demonstrated the inverse relationship between performance on neuropsychological tests and age, as well as the educational level. Moreover, the degree of malignancy of the glioma affects from the first moment to the executive functions performance.

In the moments after surgery, three and six months later, the sample was reduced to 29 and 28 participants respectively, although demographic and medical-clinical population characteristics are maintained. The most common problems of quality of life are still the discomfort and frustration at not being able to perform functional activities, with figures above 50%.

After surgery, the quality of family-social and functional dimensions and overall assessment of these patients is still worse than in reference populations. From these data it follows that the tumor itself creates difficulties that directly affect the normal functioning in this population. In addition, these patients are less satisfied with the perceived support by both family and group of friends. And lastly, their overall quality of life is determined by the limitations on family-social and functional dimensions, not those related to the emotional area.

Within three months after surgery we can observe a lower quality of life in physical dimension and specific of brain tumors versus the previous measurement, which remains after six months. Thus, the neurotoxic effects of radiation therapy together with oral chemotherapy effects may be responsible of the persistence of the physical impairment and the increase of specific tumor localization manifestations.

Regarding clinical cases for anxiety and depression, three months after surgery a decrease in percentages (5% anxiety 9.8% depression) is observed; after six months reach similar values to those reported for the cancer population (10% anxiety and 25% depression). When evolution of symptoms of anxiety and depression is analyzed, the data indicate a decrease in symptoms of anxiety progressively in the two subsequent measures to surgery; while for symptoms of depression, a maintenance is evidenced during the first six months of illness.

Three and six months after surgery, neurocognitive performance is still lower compared to normative values, except for verbal memory and categorical evocation. Data from clinical deficits maintain variability in the figures according to the domain considered. On both measures, the speed of information processing and alternating attention are defined as the neurocognitive

processes more affected. On the contrary, decreases the degree of disability in verbal memory processes, this can be explained by the effect of practice since it lacks the questionnaire in parallel.

In patients with low-grade gliomas no changes are observed in the performance of neurocognitive domains between prior measurement and surgery three months thereafter. And after six months, an improvement is envisaged in the functioning of language mastery from the pre-surgery moment and in verbal memory compared to the previous two measures. In patients with high-grade gliomas, after three months a worsening in attentional and executive domains is evidenced; while on the contrary an improvement in immediately visual memory tasks is observed. By the six month measurement, we can observe that these patients have the worst performance in executive functions and the best execution in immediate visual memory.

After surgery the relationship between the dependent variables of the study are maintained and even acquire a greater force after six months. Symptoms of depression are negatively associated with all dimensions of quality of life and with all neurocognitive processes valued; while the overall quality of life, functional and specific to brain tumors are directly related to the performance in all areas assessed.

After surgery, the modulating variables affect differently the previous moment:

- Quality of life: the degree of malignancy of glioma and the use of corticoids are inversely associated with the quality of life at six months after surgery.
- Anxiety and depression: the previous psychopathological history, influence depression symptoms after three months, and progression of the disease makes it on the symptoms of anxiety in equal measure.
- Neurocognitive performance: the degree of malignancy affects executive functions, visual-spatial skills and verbal memory at three months; while it is critical for the performance of attentional processes and visual-spatial skills at six months. The use of corticoids is associated with reduced performance on attentional and executive domains

in both moments after surgery. The progression of the disease contributes to a lower performance on attentional processes in the three and six months after surgery. Laterality of glioma affects only verbal tasks at three months. Intraoperative mapping during surgery is associated with better performance in verbal tasks and executive functions at six months.

A final objective was to determine the predictive role of pre-surgery psychological variables in the quality of life at six months. It was found that the initial depression symptoms predict both the overall rating as that relating to functional and specific dimensions of brain tumors. The performance in executive functions before surgery determines the overall quality of life at six months; and visual-spatial skills determine it for practical and specific dimensions of brain tumors.

**V. BIBLIOGRAFÍA. CALIDAD DE
VIDA EN PACIENTES CON TUMORES
CEREBRALES**

- Aaronson, N.K. (1986). Methodological issues in psychosocial oncology with special reference to clinical trials. In Ventafridda, V. (Ed.), *Assessment quality of life and cancer treatment* (pp. 29-41). Amsterdam: Excerpta Medica.
- Aaronson, N.K. (1988). Quality of life: what is it? How should it be measured?. *Oncology*, 2 (5), 69-76.
- Aaronson, N.K. (1989). Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues. *Controlled Clinical Trials*, 10 (supl. 4), 195S-208S.
- Aaronson, N.K. (1991). Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer*, 67, 844-850.
- Aaronson, N.K., Ahmezdaï, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, M., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S., de Haes, J., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofo, P., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M. & Takeda, F. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in the international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85 (5), 365-376.
- Aaronson, N.K., Meyerowitz, B.E., Bard, M., Bloom, J.R., Fawzy, F.I., Feldstein, M., Fink, D., Holland, J.C., Johnson, J.E., Lowman, J.T., Patterson, W.B. & Ware, J.E. (1991). Quality of life research in oncology. Past achievements and future priorities. *Cancer*, 67 (3 supl.), 839-843.
- Aaronson, N.K., van Dam, F.S., Polak, C.E. & Zittoun, R. (1986). Prospects and problems in European psychosocial oncology: a survey of the EORTC study group on quality of life. *Journal of Psychosocial Oncology*, 4, 43-53.
- Abrey, L.E. (2012). The impact of chemotherapy on cognitive outcomes in adults with primary brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 108 (2), 285-90.
- Abrey, L.E. & Mason, W.P. (2003). *Brain Tumors*. Oxford: Health Press.
- Álamo, C.D., Mir, M.L., Olivares, T., Barroso, J. & Nieto, A. (1999). Efecto de la edad, nivel educativo y estado cognitivo general sobre la fluidez verbal en hispanoparlantes. Datos normativos preliminares. *First International Congress on Neuropsychology*. Disponible en: <http://www.uninet.edu/union99/congress/libs/val/v01.htm>.
- Alavanja, M.C.R., Sandler, D.P., Lynch, C.F., Knott, C., Lubin, J.H., Tarone, R., Thomas, K., Dosemeci, M., Barker, J., Hoppin, J.A. & Blair, A. (2005). Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 31 (S1), 39-45. [Abstract].
- Almenar, S. (2009). Anatomía patológica: Biología molecular. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 49-78). Madrid: Medical Practice Group.
- Almendras, P., Hernández, A. & Berrocal, A. (2009). Tratamiento sistémico de los tumores cerebrales. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 165-184). Madrid: Medical Practice Group.
- Alonso, J. (1997). Medidas de Salud. En J. del Llano, V. Ortún, J.M. Martín Moreno, J. Millán & J. Gené (Eds.), *Gestión sanitaria: innovaciones y desafíos*. Barcelona, Masson. Recuperado el 4 Abril del 2011: <http://epi.minsal.cl/cdvida/doc/Doc3jalonso.pdf>.

- Alonso, J. (2000). La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en la investigación y la práctica clínica. *Gaceta Sanitaria*, 14 (2), 163-167.
- Alvarán, L., Gómez L. A., Aguirre, D. C. & Ortiz, L. D. (2007). Caracterización neuropsicológica de pacientes con glioma tratados en el Instituto de Cancerología de Medellín. *Acta Neurológica Colombiana*, 24, 13-23.
- Álvarez-Linera, J., Arbizu, J. & Domínguez, I. (2010). Diagnóstico por la imagen. En C. Balaña & I. Roussos (Coordinadores), *Tumores cerebrales. Manual práctico 3ª edición* (pp. 42-73). Barcelona, Permanyer.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Anderson, S.I., Taylor, R. & Whittle, I.R. (1999). Mood disorders in patients after treatment treatment for primary intracranial tumours. *British Journal of Neurosurgery*, 1 (5), 480-485.
- Andrewes, D.G.(2001). *Neuropsychology: From the theory to practice*. Hove and New York: Psychology Press.
- Andrewes, D.G., Kaye, A., Murphy, M., Harris, B., Aitken, S., Parr, C. & Bates, L. (2003). Emotional and social dysfunction in patients following surgical treatment for brain tumor. *Journal of Clinical Neuroscience*, 10 (4), 428-433.
- Archibald, Y.M., Lunn, D., Ruttan, L.A., Macdonald, D.R., Del Maestro, R.F., Barr, H., Pexman, J., Fisher, B.J., Gaspar, L.E. & Cairncross, J.G. (1994). Cognitive functioning in long term survivors of high grade glioma. *Journal of Neurosurgery*, 80, 247–253.
- Armstrong, C.L, Corn, B.W., Ruffer, J.E., Pruitt, A.A., Mollman, J.E. & Phillips, P.C. (2000). Radiotherapeutic effects on brain function: Double dissociation of memory systems. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 13, 101-1.
- Armstrong, C.L., Goldstein, B., Shera, D., Ledakis, G.E. & Tallent, E.M. (2003). The predictive value of longitudinal neuropsychologic assessment in the early detection of brain tumor recurrence. *Cancer*, 97 (3), 649-56.
- Armstrong, C.L, Hunter, J.V., Ledakis, G.E., Cohen, B., Tallent, E.M., Goldstein, B.H., Tochner, Z., Lustig, R., Judy, K.D., Pruitt, A., Mollman, J.E., Stanczak, E.M., Jo, M.Y., Than, T.L. & Phillips, P. (2002). Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy. Initial prospective findings. *Neurology*, 59 (1), 40-8.
- Armstrong, C.L, Stern, C.H. & Corn, B.W. (2001). Memory performance used to detect radiation effects on cognitive functioning. *Applied Neuropsychology*, 8 (3), 129-39.
- Armstrong, T.S. (2003). Symptoms Experience: A Concept Analysis. *Oncology Nursing Forum*, 30 (4), 601-606.
- Armstrong, T. S., Cohen, M. Z., Eriksen, L. R., & Hickey, J. V. (2004). Symptom clusters in oncology patients and implications for symptom research in people with primary brain tumors. *Journal of Nursing Scholarship*, 36 (3), 197-206.

- Army Individual Test Battery. (1944). *Manual of directions and DC*. EEUU: War Department, Adjutant General's Office.
- Arnold, S.D., Forman, L.M., Brigidi, B.D., Carter, K.E., Schweitzer, H.A., Quinn, H.E., Guill, A.B., Herndon II, J.E. & Raynor, R.H. (2008). Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors. *Neuro-Oncology* 10, 171-181.
- Arráez, M.A. (2003). *Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinario neuro-oncológico*. Madrid-Barcelona: Nova Sidonia, oncología/hematología.
- Arrarás, J.I., Arias de la Vega, F., Asin, G., Arrazubi, V., Manterola, A. & Morilla, I. (2010). La evaluación de la satisfacción con los cuidados en el paciente oncológico. El sistema de medida de la EORTC. *Revista Interdisciplinar Psicooncología*, 7 (1), 35-50.
- Arrarás, J.I., Martínez, M., Manterota, A. & Laínez, N. (2004). La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. El grupo de calidad de vida de la EORTC. *Revista Interdisciplinar Psicooncología*, 1 (1), 87-98.
- Arrarás, J.I., Valerdi, J.J. & Hernández-Bronchud, M. (2001). *Calidad de vida en la enfermedad neoplásica*. Madrid: Jassen-Cilag, S.A.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In Bower, G.A. (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Badia, X. & García, F. (2000). «La medición de la Calidad de Vida relacionada con la salud y las preferencias en estudios de Investigación de Resultados en Salud». En Badia, X. (Ed.) *La Investigación de Resultados en Salud. De la evidencia a la práctica clínica*. Barcelona, Edimac.
- Badia, X., & Lizán, L. (2003). Estudios de calidad de vida. En A. Martín & J.F. Cano (Eds.), *Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica*. Vol. I (pp. 250-261). Madrid: Elsevier.
- Balaña, C. & Roussos, I. (2006). *Tumores cerebrales. Manual Práctico, 2ª edición*. Barcelona: Permayer.
- Bampoe, J., Laperriere, N., Pintilie, M., Glen, J., Micallef, J. & Bernstein, M. (2000). Quality of life in patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study of brachytherapy as a boost treatment. *Journal of Neurosurgery*, 93, 917-26.
- Bampoe, J., Ritvo, P. & Bernstein, M. (1998). Quality of life in patients with brain tumor: what's relevant in our quest for therapeutic efficacy? *Neurosurgical Focus*, 4 (6): article 6.
- Barcia, D. (1998). Síntomas psíquicos en los tumores cerebrales. En Fundación Mapfre Medicina, *Tumores cerebrales: un reto biológico, médico y social* (pp. 193-196). Madrid: Editorial Mapfre.
- Barreto, P. & Bayés, R. (1990). El psicólogo ante el enfermo en situación terminal. *Anales de Psicología*, 6 (2), 169-180.
- Bayés, R. (1994). "SIDA y Psicología: Realidad y perspectivas". *Revista de Psicología General y Aplicada*, 47 (2), 125-127.
- Beadles, N.M. (2006). *Resilience and depression in patients with brain tumors*. Doctoral Tesis. University of Virginia. Retrieved from <http://www.biomedsearch.com/sci/Resilience-depression-in-patients-with/0008344258.htm>.

- Beaumont, A. & Whittle, I.R. (2000). The pathogenesis of tumor associated epilepsy. *Acta Neurochirurgica*, 142, 1-15.
- Belda-Iniesta, C., de Castro Carpeño, J., Sereno, M., González-Barón, M. & Perona R (2008). Epidermal growth factor receptor and glioblastoma multiforme: molecular basis for a new approach. *Clinical and Translational Oncology*, 10, 73-7. [Abstract].
- Benedet, M. J., & Alejandre, M. A. (1998). *TAVEC: Test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Madrid: TEA.
- Benito-Cuadrado, M.M., Esteba-Castillo, S., Böhm, P., Cejudo-Bolivar, J. & Peña-Casanova, J. (2003). Semantic fluency of animals: a normative and predictive study in a Spanish population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 1117-1122.
- Berger, M. (2010, May). Patients with newly diagnosed glioblastoma benefit even from less than total resection. Poster presented in *American Association of Neurological Surgeons (AANS) 2010 Annual Meeting*. Recuperado: <http://www.medscape.com/viewarticle/721786>
- Berrocal, A., Olmo, P. & Iraola, A. (2010). Astrocitomas de alto grado. En C. Balaña & I. Roussos (Coordinadores), *Tumores cerebrales. Manual práctico 3ª edición* (pp. 148-164) Barcelona: Permanyer.
- Bjorklund, D. & Kipp, K. (2002). *Social cognition, inhibition, and theory of mind: The evolution of human intelligence*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associate Publishers.
- Black, P.M. (1991). Brain tumors. Part 1. Review. *The New England Journal of Medicine*, 324, 1471-1476. [Abstract].
- Blonski, M., Taillandier, L., Herbet, G., Maldonado, I.L., Beauchesne, P., Fabbro, M., Campello, C., Gozé, C., Rigau, V., Moritz-Gasser, S., Kerr, C., Rudà, R., Soffietti, R., Bauchet, L. & Duffau, H. (2012). Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *Journal of Neuro-Oncology*, 106 (2), 353-366.
- Boele, F.W., Douw, L., Reijneveld, J.C., Robben, R., Taphoorn, M.J., Aaronson, N.K., Heimans, J.J. & Klein, M. (2015). Health-related quality of life in stable, long-term survivors of low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 33 (9), 1023-1029.
- Bondy, M.L., Scheurer, M.E., Malmer, B., Barnholtz- Sloan, J.S., Davis, F.G., Il'yasova, D., Kruchko, C., McCarthy, B., Rajaraman, P., Schwartzbaum, J., Sadetzki, S., Schlehofer, B., Tihan, T., Wiemels, J.L., Wrensch, M. & Buffler, P.A. (2008). On behalf of the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer*, 1, 113 (7Suppl), 1953-1968.
- Bosma, I., Reijneveld, J.C., Douw, L., Vos, M.J., Postma, T.J., Aaronson, N.K., Muller, M., Vandertop, W.P., Slotman, B.J., Taphoorn, M.J., Heimans, J.J. & Klein, M. (2009). Health-related quality of life of long-term high-grade glioma survivors. *Neuro-Oncology*, 11, 51-58.

- Bosma, I., Vos, M.J., Heimans, J.J., Taphoorn, M., Aaronson, N.K., Postma, T.J., van der Ploeg, H.M., Muller, M., Vandertop, W.P., Slotman, B.J. & Klein, M. (2007). The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients. *Neuro-Oncology*, 9, 53-62.
- Bowling, A. (1995). *Measuring disease*. Buckingham, UK: Open University Press.
- Brat, D.J., Parisi, J.E., Kleinschmidt-DeMasters, B.K., Yachnis, A.T., Montine, T.J., Boyer, P.J., Suzanne, Z.E., Powell, S.Z., Prayson, R.A. & McLendon, R.E. (2008). Surgical neuropathology update. A review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 132, 993-1007. [Abstract].
- Brell, M. & Ibáñez, J. (2009). Cirugía: implicaciones, técnicas y complicaciones. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 121-146). Madrid: Medical Practice Group.
- Brem, H., Piantadosi, S., Burger, P.C., Walker, M., Selker, R., Vick, N.A., Black, K., Sisti, M., Brem, S., Mohr, G., Muller, P., Morawetz, R. & Schold, S.C. for the Polymer-Brain Tumor Treatment Group. (1995). Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*, 345 (8956), 1008-12. [Abstract].
- Brem, S., Bierman, P., Brem, H., Butowski, N., Chamberlain, M.C., Chiocca, E.A., DeAngelis, L.M., Fenstermaker, R.A., Friedman, A., Gilbert, M.R., Hesser, D., Junck, L., Linette, G.P., Loeffler, J.S., Maor, M.H., Michael, M., Moots, P.L., Morrison, T., Mrugala, M., Nabors, L.B., Newton, H.B., Portnow, J., Raizer, J.J., Recht, L., Shrieve, D.C., Sills, A.K., Vrontos, F.D. & Wen, P.Y. (2008). National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers. Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/license_agreement.asp.
- Brown, P.D., Ballman, K., Rummans, T., Maurer, M.J., Sloan, J.A. & Boeve B.F. (2006). Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 76, 283-291.
- Brown, P.D., Buckner, J.C., O'Fallon, J.R., Iturria, N.L., Brown, C.A., O'Neill, B.P., Scheithauer, B.W., Dinapoli, R.P., Arusell, R.M., Curran, W.J., Abrams, R. & Shaw, E.G. (2003). Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the Folstein Mini-Mental State Examination. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 2519-2524.
- Brown, P. D., Maurer, M. J., Rummans, T. A., Pollock, B. E., Ballman, K. V., Sloan, J. A., Boeve, B.F., Arusell, R.M., Clark, M.M. & Buckner, J.C. (2005). A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: The impact of the extent of resection on quality of life and survival. *Neurosurgery*, 57, 495-504.
- Budrukhar, A., Jalali, R., Dutta, D., Sarin, R., Devlekar, R., Parab, S. & Kakde, A. (2009) Prospective assessment of quality of life in adult patients with primary brain tumors in routine neurooncology practice. *Journal of Neuro-Oncology*, 95 (3), 413-419.
- Burger, P.C. & Scheithauer, B.W. (1994). Tumors of the central nervous system. In *Atlas of tumor pathology* (pp. 25-161). Washington D.C: Armed Forces Institutes of Pathology.

- Calvo-Merino, B. (2011). Modelos teóricos y neuropsicología de las praxias. En J. Tirapu, M.Rios & F. Maestú (Eds.), *Manual de Neuropsicología, 2ª edición* (pp. 123-148). Barcelona: Viguera.
- Carreño, M., Donaire, A. & Sánchez-Carpintero, R. (2008). Cognitive disorders associated with epilepsy: diagnosis and treatment. *Neurologist*, 14, S26-34.
- Carroll, B., Kathol, R., Noyes, R.J., Wald, T.G. & Clamon, G.H. (1993). Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *General Hospital Psychiatry*, 15 (2), 69-74.
- Carson, K.A., Grossman, S.A., Fisher, J.D. & Shaw, E.G. (2007). Pronostic factors for survival in adults patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumors therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 2601-2606. [Abstract].
- Castro, J.R., Saunders, W.M., Austin-Seymour, M.M., Woodruff, K.H., Gauger, G., Chen, G.T., Collier, J.M., Phillips, T.L. & Zink, S.R. (1985). A phase I-II trial of heavy charged particle irradiation of malignant glioma of the brain: A Northern California Oncology Group Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 11, 1795-1800. [Abstract].
- Cavanna, A.E., Ali, F., Rickards, H.E. & McCorry, D. (2010). Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discovery Medicine*, 9 (35), 138-144.
- Cella, D.F. (1992). Quality of life: the concept. *Journal of Palliative Care*, 8 (3), 8-13.
- Cella, D.F. (1994). Quality of life: concepts and definition. *Journal of Pain and Symptom Management*, 9 (3), 186-92.
- Cella, D.F. (1995). Methods and problems in measuring quality of life. *Support Care Cancer*, 3, 11-22.
- Cella, D.F. (1998). Quality of life. In Holland, J.C. (Ed.) *Psychooncology* (pp. 1135-1146). New York: Oxford University Press.
- Cella, D.F. (2003). Métodos de evaluación de la calidad de vida en Psicooncología. En: Die Trill, M. (Ed.), *Psico-oncología* (pp. 779-786). Madrid: Ades.
- Cella, D.F., Chang, C.H., Lai, J.S. & Webster, K. (2002). Advances in quality of life measurements in oncology patients. *Seminars in Oncology*, 3 (suppl. 8), 60-68.
- Cella, D.F. & Tulsky, D.S. (1993). Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. *Cancer Investigation*, 11 (3), 327-36.
- Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P. & Brannon, J. (1993). The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *Clinical Oncology*, 11, 570-579.
- Chan, J.L., Lee, S.W., Fraass, B.A., Normolle, D.P., Greenberg, H.S., Junck, L.R., Gebarski, S.S. & Sandler, H.M. (2002). Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 20 (6), 1635-42. [Abstract].
- Chang, C.H., Horton, J., Schoenfeld, D., Salazar, O., Perez-Tamayo, R., Kramer, S., Weinstein, A., Nelson, J.S. & Tsukada, Y. (1983). Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint

- adiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*, 52 (6), 997-1007. [Abstract].
- Cheng, J.X., Zhang, X. & Liu, B.L. (2009). Health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *Neuro-Oncology*, 11, 41-50.
- Chóliz, M. (2005). *Psicología de la emoción: el proceso emocional*. www.uv.es/~choliz.
- Chow, R., Lao, N., Popovic, M., Chow, E., Cella, D., Beaumont, J., Lam, H., Pulenzas, N., Bedard, G., Wong, E., DeAngelis, C. & Bottomley, a. (2014). Comparison of the EORTC QLQ-BN20 and the FACT-Br quality of life questionnaires for patients with primary brain cancers: a literature review. *Support Care in Cancer*, 2, 2593-2598.
- Clapp, R.W., Jacobs, M.M. & Loechler, E.L. (2008). Environmental and Occupational Causes of Cancer: New Evidence 2005-2007. *Reviews on Environmental Health*, 23 (1), 1-47. [Abstract].
- Claus, E.B., Horlacher, A., Hsu, L., Schwartz, R.B., Dellolacono, D., Talos, F., Jolesz, F.A. & Black, P.M. (2005). Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*, 103, 1227-1233. [Abstract].
- Contreras, J. (2005). Definición y áreas de la calidad de vida en Oncología. *Oncología*, 28 (3), 123-128.
- Coons, S. W., Johnson, P.C., Scheithauer, B.W., Yates, A.J. & Pearl, D. (1997). Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 79 (7), 1381-1393. [Abstract].
- Corn, B.W., Wang, M., Fox, S., Michalski, J., Purdy, J., Simpson, J., Kresl, J., Curran, W.J., Diaz, A., Mehta, M. & Movsas, B. (2009). Health related quality of life and cognitive status in patients with glioblastoma multiforme receiving escalating doses of conformal three dimensional radiation on RTOG 98-03. *Journal of Neuro-Oncology*, 95, 247-257.
- Correa, D.D. (2010). Neurocognitive function in brain tumors. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10 (3), 232-9.
- Correa, D.D., De Angelis, L.M., Shi, W., Thaler, H., Lin, M. & Abrey, L.E. (2007). Cognitive functions in low grade gliomas: Disease and treatment effects. *Journal of Neuro-Oncology*, 81, 175-84.
- Correa, D.D., Shi, W., Thaler, H., Cheung, A., De Angelis, L.M. & Abrey, L.E. (2008). Longitudinal cognitive follow up in low grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 86, 321-7.
- Crossen, J.R., Garwood, D., Glatstein, E. & Neuwelt, E.A. (1994). Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *Journal of Clinical Oncology*, 12 (36), 627-642.
- Cruzado, J.A. (2010). *Tratamiento psicológico en pacientes con cáncer*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Cummings, J.L. (1997). Neuropsychiatric manifestations of right hemisphere lesions. *Brain and Language*, 57, 22-37.
- Curran, W.J., Scott, C.B., Horton, J., Nelson, J.S., Weinstein, A.S., Fischbach, A.J., Chang, C.H., Rotman, M., Asbell, S.O. & Krisch, R.E. (1993)^a. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in the Radiation Therapy Oncology Group malignant gliomas trials. *Journal of National Cancer Institute*, 85, 704-710. [Abstract].

- Curran, W.J., Scott, C.B., Weinstain, A.S., Martin, L.A., Nelson, J.S., Phillips, T.L., Murray, K., Fischbach, A.J., Yakar, D. & Schwade, J.G. (1993)^b. Survival comparison of radiosurgery-eligible and -ineligible malignant glioma patients treated with hyperfractionated radiation therapy and carmustine: A report of Radiation Oncology Group 83-02. *Journal of Clinical Oncology*, 11, 857-862. [Abstract].
- D'Angelo, C., Mirijello, A., Leggio, L., Ferrulli, A., Carotenuto, V., Icolaro, N., Miceli, A., D'Angelo, V., Gasbarrini, G. & Addolorato, G. (2008). State and trait anxiety and depression in patients with primary brain tumors before and after surgery: 1-year longitudinal study. *Journal of Neurosurgery*, 108, 281-286.
- Damasio, A. R., & Anderson, S. W. (1993). The frontal lobes. In K. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical Neuropsychology* (pp. 409-448). Oxford, England: Oxford University Press.
- Davis, F.S. (2007). Epidemiology of brain tumors. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 7 (supplement 12), S3-S6.
- De la Cruz, M. V., Seisdedos, N. & Cordero, A. (1997). *Test de copia y reproducción de memoria de la figura compleja de Rey*. 6 ed. Madrid: TEA.
- De Noreña, D. & Maestú, F. (2011). Neuropsicología de la memoria. En J. Tirapu, M. Ríos & F. Maestú (Eds.), *Manual de Neuropsicología, 2ª edición* (pp. 149-188). Barcelona: Vigueria.
- De Quesada, M.E., Reyes, M. & Díaz, G. (2008). Alteraciones cognitivas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Vitae Academia Biomédica Digital*, nº 34. [En línea] [Acesso 1 de octubre de 2011] Disponible en: http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=1285&rv=42.
- DeBoer, J.B. & Van Dam, F.S. (1995). Health related-quality -of-life evaluation in HIV-infected patients. *Pharmacoeconomics*, 8 (4), 291-304.
- Derogatis, L.R., Morrow, G.R., Fetting, J., Penman, D., Piasetsky, S., Schmale, A.M., Henrichs, M. & Carnicke, C.L. (1983). The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA*, 249 (3), 751-757.
- Devaux, B.C., O'Fallon, J.R. & Kelly, P.J. (1993). Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy and outcome. *Journal of Neurosurgery*, 78 (5), 767-775. [Abstract].
- Díaz, J.L., Barreto, P., Gallego, J.M., Barbero, J., Bayés, R. & Barcia, J.A. (2009). Proper information during the surgical decision-making process lowers the anxiety of patients with high-grade gliomas. *Acta Neurochirurgica*, 151, 357-362.
- DieTrill, M. (2003). *Manual de Psicooncología*. Madrid. Aula de Estudios Universitarios.
- Dimond, S. (1980). *Neuropsychology. A textbook of systems and psychological functions of the human brain*. London: Butterworths.
- Dinnes, J., Cave, C.B., Huang, S., Major, K. & Milne, R.M. (2001). The effectiveness and cost-effectiveness of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma. *Health Technology Assessment*, 5 (13), 1-73.
- Dirven, L., Aaronson, N.K., Heimans, J.J. & Taphoorn, M.J. (2014). Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chinese Journal of Cancer*, 33 (1), 40-45.

- División de la Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud. (2001). *Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud -CIF-: versión completa*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Dodd, M., Miaskowski, C., & Lee, K. (2004). Occurrence of symptom clusters. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 32, 76-78.
- Domínguez, P.D., García-Eulate, R., Arbizu, J. & Zubietta, J.L. (2009). Métodos diagnósticos. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 79-104). Madrid: Medical Practice Group.
- Douw, L., Klein, M., Fagel, S.S., Van den Heuvel, J., Taphoorn, M.J., Postma, T.J., Vandertop, W.P., Mojj, J.J., Boerman, R.H., Beute, G.N., Sluimer, J.D., Slotman, B.J., Reijneveld, J.C. & Heimans, J.J. (2009). Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *The Lancet Neurology*, 8, 810-818.
- Duffau, H. (2008). Brain plasticity and tumors. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, 33, 3-33.
- Duffau, H. (2009). Surgery of low-grade gliomas: towards a 'functional neurooncology'. *Current Opinion in Oncology*, 21 (6), 543-549.
- Duffau, H., Capelle, L., Denvil, D., Sichez, N., Gatignol, P., Lopes, M., Mitchell, M., Sichez, J. & Van Effenterre, R. (2003). Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74 (7), 901-907.
- Duffau, H., Capelle, L., Sichez, J.P., Faillot T, Abdenmour, L., Law-Koune, J.D., Dadoun, S., Bitar, A., Arthuis, F., Van Effenterre, R. & Fohanno, D. (1999). Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpêtrière experience with 60 patients. *Acta Neurochirurgica*, 141, 1157–1167. [Abstract].
- Duffau, H., Gatignol, P., Mandonnet, E., Capelle, L. & Taillandier, L. (2008). Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *Journal of Neurosurgery*, 109 (3), 461-47.
- Efficace, F. & Bottomley, A. (2002). Health-related quality of life assessment methodology and reported outcomes in randomized controlled trials of primary brain cancer patients. *European Journal of Cancer*, 38, 1824-31.
- Ek, L., Almkvist, O., Wiberg, M.K., Stragliotto, G. & Smits, A. (2010). Early cognitive impairment in a subset of patients with presumed low-grade glioma. *Neurocase*, 16, 503-511.
- Engel, G. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 96,129-136.
- Esteba-Castillo, (1998). *Evocación categorial: prueba de screening para demencias tipo Alzheimer*. Tesina del máster. Bellaterra: Universidad Autónoma de Barcelona. España.
- Esteller, M., Garcia-Foncillas, J., Andion, E., Goodman, S.N., Hidalgo, O.F., Vanaclocha, V., Baylin, S.B. & Herman, J.G. (2000). Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *The New England Journal of Medicine*, 343, 1350-4. [Abstract].

- Etcheld, M., Van Elderen, T. & Van Der Kamp, L. (2003). Modeling Predictors of quality of life after coronary angioplasty. *Annals of Behavioral Medicine*, 26, 49-60. [Abstract].
- Evans, P. (1993). Stress and coping. In M. Pitts & K. Phillips (Eds.), *The Psychology of Health. An introduction* (pp. 31-45). Londres: Routledge.
- Fayers, P. & Machin, D. (2000). *Quality of life: assessment, analysis and interpretation*. Baffins Line: John Wiley and Sons.
- Feld, R. (1995). Endpoints in cancer clinical trials: is there a need for measuring quality of life. *Support Care Cancer*, 3 (1), 23-27.
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P. & Parkin, D.M. (2004). *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence. Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0*. Lyon: IARC Press.
- Fernández Guinea, S., Santomé, A., Díez-Tejedor, E., Frank, A. & Barreiro. (2000). La depresión y daño cerebral: la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades cerebrovasculares. *I Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de Febrero-15 Marzo de 2000 (February, 20, 2000)*; Conference 19-CI-G: (28 screens). Available at: http://www.psiquiatria.com/congreso_old/mesas/mesa19/conferencias/19_ci_g.htm.
- Fernández, C. (1990). Farmacoeconomía: Estudios de calidad de vida (3ª parte). *Farmacia Clínica*, 7, 380-9.
- Fernández-López, J.A., Hernández, R. & Cueto, A. (1993). Calidad de vida. Algunas consideraciones metodológicas. *Medicina Integral*, 22, 422-426.
- Ferrando, L., Bobes-García, J., Gibert, J., Soto, M. & Soto, O. (2000). *Validación al español de MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (Versión 5.0)*. Recuperado 15 de diciembre 2007 de: <http://www.academia.cat/files/425-7297-DOCUMENT/MinientrevistaNeuropsiquiatriaInternacional.pdf>.
- Fietta, P., Fietta, P. & Delsante, G. (2009). Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(5), 613-622.
- Fisher, J.L., Schwartzbaum, J.A., Wrensch, M. & Wiemels, J.L. (2007). Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*, 25 (4), 867-890.
- Flechl, B., Ackerl, M., Sax, C., Dieckmann, K., Crevenna, R., Gaiger, A., Widhalm, G., Preusser, M. & Marosi, C. (2012). Neurocognitive and sociodemographic functioning of glioblastoma long-term survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 109 (2), 331-9.
- Fodor, J.A. (1983). *The modularity of mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Fodor, J.A. (1986). *La modularidad de la mente*. Madrid: Morata.
- Font, A. (1988). *Valoración de la calidad de vida en pacientes con cáncer*. Tesis Doctoral Inédita. Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Psicología. España.
- Forsyth, P.A., Shaw, E.G., Scheitauer, B.W., O'Fallon, J.R., Layton, D.D. & Katzmann, J.A. (1993). Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinical pathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer*, 72, 1335-42. [Abstract]
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van, E. & Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 9673-9678.

- Fox, S., Lyon, D. & Farace, E. (2007). Symptom clusters in patients with high-grade glioma. *Journal of Nursing Scholarship*, 39 (1), 61-67.
- Friedman, H.S., Petros, W.P., Friedman, A.H., Schaaf, L.J., Kerby, T., Lawyer, J., Parry, M., Houghton, P.J., Lovell, S., Rasheed, K., Cloughsey, T., Stewart, E.S., Colvin, M., Provenzale, J.M., McLendon, R.E., Bigner, D.D., Cokgor, I., Haglund, M., Rich, J., Ashley, D., Malczyn, J., Elfring, G.L. & Miller, L.L. (1999). Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 17 (5), 1516-1525. [Abstract].
- Friedman, H.S., Prados, M.D., Wen, P.Y., Mikkelsen, T., Schiff, D., Abrey, L.E., Yung, W.K., Paleologos, N., Nicholas, M.K., Jensen, R., Vredenburgh, J., Huang, J., Zheng, M. & Cloughesy, T. (2009). Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 4733-4740. [Abstract].
- Fuentes, R., Marcos-Gragera, R., Vilardell, L., Villa-Freixa, S. & Pérez-Bueno, F. (2011). Population Based Epidemiology of Central Nervous System (CNS) malignancies in the Girona province (Spain). Results of an 11 years survey (1994-2005). *Journal of Neuro-Oncology* 101, 117-123.
- Fuks, Z. & Horwich, A. (1993). Clinical and technical aspects of conformal therapy. *Radiotherapy & Oncology*, 29, 219-220.
- Gállego Pérez-Larraya, J., Ducray, F., Chinot, O., Catry-Thomas, I., Taillandier, L., Guillamo, J.S., Campello, C., Monjour, A., Cartalat-Carel, S., Barrie, M., Huchet, A., Beauchesne, P., Matta, M., Mokhtari, K., Tangury, M-L., Honnorat, J. & Delattre, J-Y. (2011). Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29 (22), 3050-5.
- Ganz, P.A. (1994). Long-range effect of clinical trial interventions on quality of life. *Cancer*, 74, 2620-2624.
- García de Sola, R. (n.d). *Tumores del Sistema Nervioso Central*. Recuperado 12 de octubre de 2011, de <http://www.neurorgs.net/docencia/uam/tema-4-tumores-del-sns-i/>
- García Sevilla, J. (n.d.) *Introducción a la estimulación cognitiva*. Recuperado 1 de Marzo de 2012, de <http://ocw.um.es/cc.-de-la-salud/estimulacion-cognitiva/material-de-clase-1/tema-1-texto.pdf>
- García-Berrocal, M.J. & Magallón, R. (2009). Aplicación de nuevas tecnologías en la irradiación de tumores cerebrales. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 147-164). Madrid: Medical Practice Group.
- García-López, J.L. (2010). Oligodendrogliomas. En C. Balaña & I. Roussos (Coordinadores), *Tumores cerebrales. Manual Práctico. 3ª ed.* (pp. 39-48). Barcelona: Permayer.
- García-Riaño, D. & Ibañez, E. (1992). Calidad de vida en enfermos físicos. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 19 (4), 148-161.
- Gauthier, L., Dehaut, F. & Joanette, Y. (1989). The bells: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal Clinical Neuropsychology*, 11, 49-54.

- Gauthier, L. & Joanette, Y. (1992). *Elaboration of an assessment for hemispatial neglect: The Bells Test. Presented at the Conference on Attention: Theoretical and Clinical Perspectives*. Toronto, Canada: Rotman Research Institute of Baycrest Centre.
- Gazzotti, M.R., Malheiros, S.M., Batan-Alith, M., Nascimento, O., Lopes-Santoro, I., Jardim, J. & Vidotto, M. (2011). Quality of life and physical limitations in primary brain tumor patients. *Quality of Life Research*, 20 (10), 1639-1643.
- Gerson, A. (1974). Validity and reability of the Hooper Visual Organization Test. *Perceptual and Motor Skills*, 39, 95-100.
- Gil, F., Costa-Requena, G., Pérez, F., Salamero, M., Sánchez, N. & Sirgo, A. (2008). Adaptación psicológica y prevalencia de trastornos mentales en pacientes con cáncer. *Medicina Clínica*, 130, 90-92.
- Gilbert, M., Armstrong, T. & Meyers, C. (2000). Issues in assessing and interpreting quality of life in patients with malignant glioma. *Seminars in Oncology*, 27 (suppl 6), 20S-26S.
- Giovagnoli, A.R (1999). Quality of life in patients with stable disease after surgery, radiotherapy and chemotherapy for malignant brain tumors. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67, 358-63.
- Giovagnoli, A.R (2012). Investigation of cognitive impairments in people with brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 108(2), 277-283.
- Giovagnoli, A.R. & Boiardi, A. (1994). Cognitive impairment and quality of life in long-term survivors of malignant brain tumors. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 15, 481-488.
- Giovagnoli, A.R., Reati, F., Riva, A., Franceschetti, S., Villani, F., Maccagnano, C. & Spreafico, R. (2011). Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: Cognitive and neural aspects. *Epilepsia*, 52, 1995-2002.
- Giovagnoli, A.R., Silvani, A., Colombo, E. & Boiardi, A. (2005). Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 562-568.
- Giovagnoli, A.R., Tamburini, M. & Boiardi, A. (1996). Quality of life in brain tumor patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 30, 71-80.
- Globocan (2002). *IARC (Internacional Agency for Research on Cancer)*. Recuperado 14 de noviembre de 2011, de <http://www-dep.iarc.fr/>
- González-Garrido, A. A. & Ramos-Loyo, J. (2006). *La atención y sus alteraciones: del cerebro a la conducta*. México: Manual Moderno – UdeG-UNAM.
- Goodglass, H., Kaplan, E. & Barresi, B. (2001). *The assessments of aphasia and related disorders*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Goodglass, H., Kaplan, E., Barresi, B. & García-Albea, J.E. (2005). *Test de Boston para el diagnóstico de la afasia* *Test de vocabulario de Boston*, 3^a edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Gorlia, T., van den Bent, M., Hegi, M., Mirimanoff, R., Weller, M., Cairncross, J.G., Eisenhauer, E., Belanger, K., Brandes, A.A., Allgeier, A., Lacombe, D. & Stupp, R. (2008). Nomograms for predicting survival of

- patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *The Lancet Oncology*, 9 (1), 29-38. [Abstract].
- Gotay, C.C., Korn, E.L., McCabe, M.S., Moore, T.D. & Cheson, B.D. (1992). Quality of life assessment in cancer treatment protocols: research issues in protocol development. *Journal of the National Cancer Institute*, 84 (4), 575-579.
- Grant, R., Slattery, J., Gregor, A. & Whittle, I.R. (1994). Recording neurological impairment in clinical trials of glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 19, 37- 49.
- Grassi, L., Indelli, M., Marzola, M., Maestri, A., Santini, A., Piva, R. & Boccalon, M. (1996). Depressive symptoms and quality of life in home-care-assisted cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 12 (5), 300-307.
- Grassi, L., Travado, L., Moncayo, F.L.G., Sabato, S. & Rossi, E. (2004). Psychosocial morbidity and its correlates in cancer patients of the Mediterranean area: findings from the Southern European Psycho-Oncology Study. *Journal of Affective Disorders*, 83, 243-248.
- Gregor, A., Cull, A., Traynor, E., Stewart, M., Lander, F. & Love S. (1996). Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumors: relationship with tumor and treatment parameters. *Radiation Oncology*, 41, 55-9.
- Grier, J.T. & Batchelor, T. (2006). Low grade gliomas in adults. *The Oncologist*, 11, 681-693.
- Grigsby, P.W., Thomas, P.R., Schwartz, H.G. & Fineberg, B.B. (1989). Multivariate analysis of prognostic factors in pediatric and adults thalamic and brainstem tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 16, 649-55. [Abstract].
- Grossman, S.A., Reinhard, C., Colvin, O.M., Chasin, M., Brundrett, R., Tamargo, R.J., Brem, H. (1992). The intracerebral distribution of BCNU delivered by surgically implanted biodegradable polymers. *Journal of Neurosurgery*, 76, 640-647. [Abstract].
- Gustafsson, M., Edvardsson, T. & Ahlström, G. (2006). The relationship between function, quality of life and coping in patients with low grade gliomas. *Supportive Care in Cancer*, 14, 1205-1212.
- Habets, E.J., Taphoorn, M.J., Nederend, S., Klein, M., Delgadillo, D., Hoang-Xuan, K., Bottomley, A., Allgeier, A., Seute, T., Gijtenbeek, A.M., de Gans, J., Enting, R.H., Tijssen, C.C., van den Bent, M.J. & Reijneveld, J.C. (2014). Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 116 (1), 161-168.
- Haglund M., Berger, M.S., Kundel, D., Franck, J.E., Ghatan, S. & Ojemann, G.A. (1992). Changes in gamma-aminobutyric acid and somatostatin in epileptic cortex associated with low grade glioma. *Journal of Neurosurgery*, 77, 209-216. [Abstract].
- Hahn, C., Dunn, R., Logue, P., King, J., Edwards, C. & Halperin, E. (2003). Prospective study of neuropsychologic testing and quality of life assessment of adults with primary malignant brain tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 55 (4), 992-9.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.

- Hammack, J.E., Shaw, E., Ivnik, R., Arusell, R., Novotny, P. & O'Fallon, J. (1995). Neurocognitive function in patient receiving radiation therapy for supratentorial low glioma: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) prospective study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 14, 151. [Abstract].
- Hammer, D., Sanjeev, D., Butterworth, E. & Barczak, P. (1991). Using the hospital anxiety and depression scale to screen for psychiatric disorders in people presenting with deliberate self-harm. *British Journal of Psychiatry*, 158, 782-784.
- Heimans, J.J. & Reijneveld, J. (2012). Factors affecting the cerebral network in brain tumor patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 108 (2), 231-237.
- Heimans, J.J. & Taphoorn, M. (2002). Impact of brain tumors treatment of quality of life. *Journal of Neurology*, 249, 955-60.
- Henriksson, R., Asklund, T. & Poulsen, H.S. (2011). Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *Journal of Neuro-Oncology*, 104 (3), 639-646.
- Henriksson, R., Malmström, A., Bergström, P., Bergh, G., Trojanowski, T., Andreasson, L., Blomquist, E., Jonsborg, S., Edeklind, T., Salander, P., Brännström, T. & Bergenheim, A.T. (2006). High-grade astrocytoma treated concomitantly with estramustine and radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 78 (3), 321-326.
- Henry, J.M. (1998). Neurons and Nobel Prizes: a centennial history of Neuropathology. *Neurosurgery*, 42 (1), 143-56. [Abstract].
- Henry, R.G., Berman, J.I., Nagarajan, S.S., Mukherjee, P. & Berger, M.S. (2004). Subcortical pathways serving cortical language sites: initial experience with diffusion tensor imaging fiber tracking combined with intraoperative language mapping. *Neuroimage*, 21(2), 616-22.
- Hentschel, S.J. & Sawaya, R. (2003). Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control*, 10, 190-214. [Abstract].
- Hernández, R., Fernández, J.A., Rancaño, I. & Cueto, A. (2001). Calidad de vida y enfermedades neurológicas. *Neurología*, 16, 30-37.
- Hess, K.R. (1999). Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 42, 227-231.
- Hickok, J.T., Morrow, G.R., McDonald, S. & Bellg, A.J. (1996). Frequency and correlates of fatigue in lung cancer patients receiving radiation therapy: implications for management. *Journal of Pain Symptom Management*, 11, 370-377.
- Hilverda, K., Bosma, I., Heimans, J.J., Postma, T.J., Vandertop, P., Slotman, B.J., Buter, J., Reijneveld, J.C. & Klein, M. (2010). Cognitive functioning in glioblastoma patients during radiotherapy and temozolomide treatment: initial findings. *Journal of Neuro-Oncology*, 97, 89-94.
- Holland, J.C. & Rowland, J.H. (1989). *Handbook of psychooncology: Psychological care of the patient with cancer*. New York-Oxford: Oxford University Press.

- Hom, J. & Reitan, R. M. (1984). Neuropsychological correlates of rapidly vs. slowly growing intrinsic cerebral neoplasms. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 309-324
- Hooper, H. E. (1983). *The Hooper visual organization test manual*. The Angeles: Western Psychological Services.
- Hottinger, A.F., Yoon, H., Deangelis, L.M. & Abrey, L.E. (2009). Neurological outcome of long-term glioblastoma survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 95, 301-305.
- Huang, M.E., Wartella, J.E. & Kreutzer, J.S. (2001). Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82 (11), 1540-1546.
- Imperato, J.P., Paleologos, N.A. & Vick, N.A. (1990). Effects of treatment on long-term survivors with malignant astrocytomas. *Annals of Neurology*, 28, 818-822.
- Instituto Nacional de Estadística, nota de prensa del 10-4-2006: <http://www.ine.es/prensa/np410.pdf>.
- Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 94021, Cairncross, G., Berkey, B., Shaw, E., Jenkins, R., Scheithauer, B., Brachman, D., Buckner, J., Fink, K., Souhami, L., Laperierre, N., Mehta, M. & Curran W. (2006). Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *Journal Clinical Oncology*, 24, 2707-2714.
- Irle, E., Peper, M., Wowra, B. & Kunze, S. (1994). Mood changes after surgery for tumors of the cerebral cortex. *Archives of Neurology*, 51,164-174.
- Ironside J.W., Moss, T.H., Louis, D.N., Lowe, J.S. & Weller, R.O. (2002). *Diagnostic pathology of nervous system tumours*. London: Churchill Livingstone.
- Jaekle, K.A., Ballman, K.V., Rao, R.D., Jenkins, R.B. & Buckner, J.C. (2006). Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 1246-1252. [Abstract].
- Janda, M., Steginga, S., Langbecker, D., Dunn, J., Walker, D. & Eakin, E. (2007). Quality of life among patients with a brain tumor and their careers. *Journal of Psychosomatic Research*, 63 (3), 617-23.
- Jaros, E., Perry, R.H., Adam, L., Kelly, P.J., Crawford, P.J., Kalbag, R.M., Mendelow, D., Sengupta, R.P. & Pearson, A.D. (1992). Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor and Ki-67 labelling in brain tumors. *British Journal of Cancer*, 66, 373-85. [Abstract]
- Jenkins, C. & Bruera, E. (2000). Difficulties in diagnosing neuropsychiatric complications of corticosteroids in advanced cancer patients: two case reports. *Journal of Pain Symptom Management*, 19 (4), 309-317.
- Jurado, M.A., Molet, J. & Junqué, C. (1994). Sintomatología neuropsicológica frontal frente a temporal en tumores supratentoriales de estirpe neuroepitelial. *Neurología*, 9 (9), 393-400.
- Kaleita, T.A., Wellish, D.K., Cloughesy, T.F., Ford, J.M., Freeman, D., Belin, T.R. & Goldman, J. (2004). Prediction of neurocognitive outcome in adult brain tumor patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 67, 245-253.

- Kaplan, C.P. & Miner, M.E. (2000). Relationships: importance for patients with cerebral tumours. *Brain Injury*, 14 (3), 251-259.
- Kaplan, E.F, Goodglass, H. & Weintraub, S. T. (2001). *Boston Naming Test*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kaplan, N.K. (1985). Quality of life measurement. In Karoly, R. (Ed.), *Measurement Strategies on Health Psychology* (pp. 115-146). New York: Wiley-Interscience.
- Kaplan, R.M. (1993). Quality of life assessment for cost/utility studies in cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 19, 85-96.
- Karim, A.B., Maat, B., Hatlevoll, R., Menten, J., Rutten, E.H., Thomas, D.G., Mascarenhas, F., Horiot, J.C., Parvinen, L.M., van Reijn, M., Jager, J.J., Fabrini, M.G., van Alphen, A.M., Hamers, H.P., Gaspar, L., Noordman, E., Pierart, M. & van Glabbeke M. (1996). A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 36, 549-556. [Abstract].
- Kayl, A.E. & Meyers, C.A. (2003). Does brain tumor histology influence cognitive function?. *Neuro-Oncology*, 5, 255-260.
- Keime-Guibert, F., Chinot, O., Taillandier, L., Cartalat-Carel, S., Frenay, M., Kantor, G., Guillemo, J.S., Jadaud, E., Colin, P., Bondiau, P.Y., Meneï, P., Loiseau, H., Bernier, V., Honnorat, J., Barrié, M., Mokhtari, K., Mazon, J.J., Bissery, A. & Delattre, J.Y. (2007). Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*, 356, 1527-1535.
- Keles, G.E., Lundin, D.A. Lamborn, K.R., Chang, E.F., Ojemann, G. & Berger, M.S. (2004). Intraoperative subcortical stimulation for hemispheric peritumoral gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways. *Journal of Neurosurgery*, 100, 369-375. [Abstract].
- Kiebert, G.M., Curran, D., Aaronson, N.K., Bolla, M., Menten, J., Rutten, E.H., Nordman, E., Silvestre, M.E., Pierart, M. & Karim, A.B. (1998). Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of adults: results of a randomized phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *European Journal of Cancer*, 34, 1902-9.
- Kilbride, L., Smith, G. & Grant, R. (2007). The frequency and cause of anxiety and depression amongst patients with malignant brain tumours between surgery and radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 84, 297-304.
- Kim, H., McGuire, D., Tulman, L., & Barsevick, A. (2005). A. Symptom clusters: Concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nursing*, 28(4), 270-282.
- Kleihues, P., Burger, P.C. & Scheithauer, B.W. (1993). The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathology* 3, 255-268.
- Kleihues, P. & Cavenee, W.K. (2000). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Klein, M. (2012). Neurocognitive functioning in adult WHO grade II gliomas: impact of old and new treatment modalities. *Neuro-Oncology*, 14, 17-24.

- Klein, M., Aaronson, N.K., Van der Ploeg, H.M., Grit, J., Muller, M., Postma, T.J., Mooij, J.J., Boerman, R.H., Beute, G.N., Ossenkoppele, G.J., van Imhoff, G.W., Dekker, A.W., Jolles, J., Slotman, B.J., Struikmans, H. & Taphoorn, M. (2002) Effect of radiotherapy and other treatment related factors on mild term to long term cognitive sequelae in low grade gliomas: A comparative study. *Lancet*, 360, 1361-1368.
- Klein, M., Postma, T.J., Taphoorn, M.J., Aaronson, N.K., Vandertop, W.P., Muller, M., van der Ploeg, H.M. & Heimans, J.J. (2003)^a. The prognostic value of cognitive functioning in the survival of patients with high grade glioma. *Neurology*, 61 (12), 1796-1798.
- Klein, M., Taphoorn, M.J., Heimans, J.J., van der Ploeg, H.M., Vandertop, W.P. & Smit, E.F. (2001). Neurobehavioural status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 19 (20), 4037-47.
- Klein, M., van der Ploeg, H.M., Kasteleijn-Nolst, E.N., Trenite, D.G., Aaronson, N.K., Taphoorn, M.J., Baaijen, H., Vandertop, W.P., Muller, M., Postma, T.J. & Heimans, J.J. (2003)^b. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Annals of Neurology*, 54, 514-520.
- Koot, R.W., Maarouf, M., Hulshof, M.C., Voges, J., Treuer, H., Koedooder, C., Sturm, V. & Bosch, D.A. (2000). Brachytherapy: Results of two different therapy strategies for patients with primary glioblastoma multiforme. *Cancer*, 88, 2796-2802. [Abstract].
- Kvale, E.A., Murthy, R., Taylor, R., Lee, J.Y. & Nabors, L.B. (2009). Distress and health-related quality of life in primary high-grade brain tumor patients. *Supportive Care in Cancer*, 17 (7), 793-799.
- Laack, N.N., Brown, P.D., Ivnik, R.J., Furth, A.F., Ballman, K.V., Hammack, J.E., Arusell, R.M., Shaw, E.G., Buckner, J.C. & North Central Cancer Treatment Group. (2005). Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63, 1175-1183.
- Lantos, P. L., Louis, D.N., Rosenblum, M.K. & Kleihues, P. (2002). Tumours of the nervous system. In D.I. Graham & P.L. Lantos (Eds.), *Greenfield's neuropathology* (pp. 767-1052). London: Arnold.
- Lebrun, C., Fontaine, D., Ramaioli, A., Vandenbos, F., Chanalet, S., Lonjon, M., Michiels, J.F., Bourg, V., Paquis, P., Chatel, M., Frenay, M. & The Nice Brain Tumor Study Group. (2004). Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology*, 62, 1783-1787. [Abstract].
- LeDoux, J.E. (2000). Emotion Circuits in the Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Leibel, S.A. & Sheline, G.E. (1991). Tolerance of the brain and spinal cord to conventional irradiation. In P.H. Gutin, S.A. Leibel, G.E. Sheline (Eds.), *Radiation injury to the nervous system* (pp. 239-56) New York: Raven Press.
- Leighton, C., Fisher, B., Bauman, G., Depiero, S., Stitt, L., MacDonald, D. & Cairncross, G. (1997). Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *Journal Clinical Oncology*, 15, 1294-301. [Abstract]
- Lenz, E.R., Pugh, L.C., Milligan, R.A., Gift, A. & Suppe, F. (1997). The middle-range theory of unpleasant symptoms: An update. *Advances in Nursing Science*, 19 (3), 14-27.

- Levin, B.E., Llabre, M.M. & y Reisman, S. (1991). Visospacial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 41, 215-222.
- Levin, V.A., Gutin, P.H. & Leibel, S. (1993). Neoplasms of the central nervous system. In V.T. De Vita, S. Hellman & S.A. Rosenberg (Eds.), *Cancer: principles & practice of oncology, fourth edition* (pp. 1679-1687). Philadelphia: J.B. Lippincott Co.
- Levin V.A., Leibel S.A. & Gutin, P.H. (2001). Neoplasms of the central nervous system. En V.T. Jr DeVit, S. Hellman & S.A. Rosenberg (Eds.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th ed.* (pp. 2100-60). Philadelphia: Williams & Wilkins.
- Levin, V.A., Phuphanich, S., Yung, WK., Forsyth, PA., Maestro, RD., Perry, JR., Fuller, GN., & Baillet, M. (2006). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat in glioblastoma multiforme patients following surgery and irradiation. *Journal of Neuro-Oncology*, 78 (3), 295-302. [Abstract].
- Levin, T. T. & Alici, Y. (2010). Anxiety disorders. In J.C. Holland, W. Breitbart, P. Jacobsen, M.S., Lederberg, M.J. Loscalzo & R.McCorkle (Eds.), *Psycho-Oncology, second edition* (pp. 324-331). New York-Oxford: Oxford University Press.
- Lezak, M.A. (1987). Relationship between personality disorders, social disturbances and psysical disability following traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2, 57-69.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment, 3rd ed.* New York: Oxford University Press.
- Li, J., Bentzen, S.M., Renschler, M. & Mehta, M.P. (2008). Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 71, 64-70.
- Litofsky, N.S., Farace, E., Anderson, F., Meyers, C.A., Huang, W., Laws, E.R. & Glioma Outcomes Project Investigators. (2004). Depression in patients with high-grade glioma: Results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery*, 54, 358-366.
- Litofsky, N.S. & Resnick, A.G. (2009). The relationships between depression and brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 94,153-161.
- Liu, R., Page, M., Solheim, K., Fox, S. & Chang, S.M. (2009)^a. Quality of life in adults with brain tumors: Current knowledge and future directions. *Neuro-Ocology*, 11, 330-339.
- Liu, R., Solheim, K., Polley, M.Y., Lamborn, K. R., Page, M., Fedoroff, A., Rabbitt, J., Butowski, N., Prados, M. & Chang, S. M. (2009)^b. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. *Neuro-Oncology*, 11 (1), 59-68.
- Lopes, M.B.S & VandenBerg, S.R. (2007). Tumors of the central nervous system. In Fletcher, C.D.M. (Ed.), *Diagnostic histopathology of tumors, 3th ed.* (pp. 1652-1732). Philadephia: Churchill Livingstone Elsevier.
- López Ramírez, E. (2009). Epidemiología y Etiología de los Tumores del Sistema Nervioso Central en España. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B., Clavo, E., López, R., Magallón, E., Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 11-23). Madrid: Medical Practice Group.

- López-Abente G., Pollán M., Aragonés N., Pérez Gómez B., Hernández Barrera V., Lope V. & Suárez B. (2005), *Situación del cáncer en España: incidencia*. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- López-Roig, S., Terol, M., Pastor, M., Neipp, M., Massutí, B., Rodríguez-Marín, J., Leyda, J., MartínAragón, M., & Sitges, E. (2000). Ansiedad y Depresión: validación de la escala HADS en pacientes oncológicos. *Journal of Health Psychology*, 12 (2), 127-155.
- López-Santiago, S., Cruzado, J.A. & Feliu, J. (2012). Daños neuropsicológicos asociados a los tratamientos quimioterapéuticos: una propuesta de evaluación. *Clínica y Salud*, 23 (1), 3-24.
- Loring, D.W., Marino, S. & Meador, K.J. (2007). Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychology Review*, 17 (4), 413-425. [Abstract].
- Louis, D., Ohgaki, H., Wiestler, O. & Cavenee, W. (2007). *Word Health Organization Classification of tumors of the Central Nervous System*. Lyon, IARC.
- Lovely, M.P., Miaskowski, C. & Dodd, M. (1999). Relationship between fatigue and quality of life in patients with glioblastoma multiformae. *Oncology Nursing Forum*, 26, 921-925.
- Luria, A., Pribram, K.M., & Homskaya, E.D. (1964). An experimental análisis of the behavioral disturbance produced by a left frontal arachnoidal endothelioma. *Neuropsychologia*, 2, 257-280.
- Mainio, A., Hakko, H., Niemela, A., Koivukangas, J. & Rasanen, P. (2005)^a. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population based 1-year follow-up study. *Journal of Neurosurgery*, 103, 841-847.
- Mainio, A., Hakko, H., Niemela, A., Tuurinkoski, T., Koivukangas, J. & Rasanen, P. (2003). The effect of brain tumour laterality on anxiety levels among neurosurgical patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 1278-1282.
- Mainio, A., Hakko, H., Timonen, M., Niemela, A., Koivukangas, J. & Rasanen, P. (2005)^b. Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study. *Neurosurgery*, 56, 1234-1242.
- Mainio, A., Tuunanen, S., Hakko, H., Niemela, A., Koivukangas, J. & Rasanen, P. (2006). Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among patients with low-grade gliomas: a follow-up from 1990 to 2003. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, 516-521.
- Malmer, B., Tavelin, B., Henriksson, R. & Grönberg, H. (2000). Primary brain tumours as second primary: A novel association between meningioma and colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 85 (1), 78-81. [Abstract].
- Marín Palomo, A. & Ríos, P.V. (2009). Gliomas de bajo grado. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 187-204). Barcelona: Medical Practice Group.
- Martín, P. & Maestú, F. (1998). Características neuropsicológicas de las neoplasias cerebrales. En Fundación Mapfre Medicina, *Tumores cerebrales: un reto biológico, médico y social* (pp. 193-196). Madrid: Editorial Mapfre.

- Martínez, E., Sola, A. & Rico M. (2009). Gliomas de alto grado. En L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 205-222). Madrid: Medical Practice Group.
- Martínez-Martín, P. (2006). Repercusiones sobre la calidad de vida del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 43, 168-172.
- Massie, M.J. & Holland, J.C. (1987). The cancer patient with pain: Psychiatric complications and their management. *Medical Clinic North American* 71 (2), 243-58.
- Massie, M.J., Lloyd-Williams, M., Irving, G. & Miller, K. (2010). The prevalence of depression in people with cancer. In D. Kissane, M. Maj & N. Sartorius (Eds.), *Depression and cancer* (pp. 1-36). Chichester: Wiley-Blackwell.
- Mauer, M., Stupp, R., Taphoorn, M.J., Coens, C., Osoba, D., Marosi, C., Wong, R., de Witte, O., Cairncross, J.G., Efficace, F., Mirimanoff, R.O., Forsyth, P., van den Bent, M.J., Weller, M. & Bottomley, A. (2007). The prognostic value of health-related quality-of-life data in predicting survival in glioblastoma cancer patients: results from an international randomized phase III EORTC Brain Tumor and Radiation Oncology Groups, and NCIC Clinical Trials Group study. *British Journal of Cancer* 97 (3), 302-307.
- McDermott, W. (1981). Absence of indicators of the influence of its physicians on a society's health; impact of physician care on society. *American Journal of Medicine*, 70, 833-843.
- McDonald, D.R., Kiebert, G., Prados, M., Yung, A. & Olson, J. (2005). Benefit of temozolomide compared to procarbazine in treatment of glioblastoma multiforme at first relapse: effect on neurological functioning, performance status, and health related quality of life. *Cancer Investigation*, 23 (2), 138-44
- McDowell, I. & Newell, C. (1987). *Measuring health: A guide to rating scales and questionnaires*. New York: Oxford University Press.
- McLendon, R.E., Provenzale, J.M. & Friedman, A.H. (2006). Anaplastic astrocytoma. In R.E. McLendon, M.K. Rosenblum & D.D. Bigner (Eds.), *Russell & Rubinstein's pathology of tumors of the Central Nervous System*, 7th ed. (pp. 75-87). London: Arnold.
- Meador, K.J., Gilliam, F.G., Kanner, A. & Pellock, J. (2001). Cognitive and Behavioural Effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy & Behavior*, 2 (4), SS1–SS17
- Menéndez, A.V., Arribas, L. & Vicente, M.L. (2009). Características anatómicas del encéfalo normal y patológico. Manifestaciones clínicas. L. Arribas, M^a.D. Badal, B. Clavo, E. López, R. Magallón, E. Martínez, S. Villa & Grupo Neuroncor de SEOR (Eds.), *Tumores del Sistema Nervioso Central* (pp. 25-47). Madrid: Medical Practice Group.
- Meyers, C.A., Berman, S.A., Scheibel, R.S. & Hayman, A. (1992). Case report: acquired antisocial personality disorder associated with unilateral left orbital frontal damage. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 17, 121-125.
- Meyers, C.A., Hess, K.R., Yung, W.K. & Levin, V.A. (2000). Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 646-650.

- Meyers, C.A., Weitzner, M.A., Valentine, A.D. & Levin, V.A. (1998). Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 2522-2527.
- Miaskowski, C. & Lee, K.A. (1999). Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *Journal of Pain Symptom Management*, 17, 320-32.
- Miller, K. & Massie, M.J. (2010). Depressive Disorder. In J.C. Holland, W. Breitbart, P. Jacobsen, M.S., Lederberg, M.J. Loscalzo & R.McCorkle (Eds.), *Psychooncology, second edition* (pp. 310-317). New York-Oxford: Oxford University Press.
- Miotto, E.C., Silva, A., Silva, C.C., Cabrera, H.N., Machado, M., Benute, G., Lucia, M., Scaff, M. & Teixeira, M.J. (2011). Cognitive impairments in patients with low grade gliomas and high grade gliomas. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 69 (4), 596-601.
- Mitchell, P., Ellison, D.W. & Mendelow, A.D. (2005). Surgery for malignant gliomas: mechanistic reasoning and slippery statistics. *The Lancet Neurology*, 4, 413-422. [Abstract].
- Moreno, B. & Ximénez, C. (1996). Evaluación de la calidad de vida. En G. Buela Casal, V. Caballo & C. Sierra (Eds.), *Manual de evaluación en Psicología Clínica y de la Salud* (pp. 1045-1070). Madrid: Siglo XXI.
- Moreno-Gea, P. (1996). Trastornos psíquicos y calidad de vida en traumatismos craneoencefálicos. En Fundación Mapfre Medicina (Ed.), *Daño cerebral traumático y calidad de vida: II Reunión, Centro de Rehabilitación FREMAP, 16 y 17 de noviembre de 1995* (pp. 161-167). Madrid: Editorial Mapfre.
- Moscovitch, M. (1995). Recovered consciousness: a hypothesis concerning modularity and episodic memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17 (2), 276-290.
- Motamedi, G. & Meador, K. (2003). Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, 4 (Suppl 2), S25-38.
- Munthy, F.A., Koch, U. & Stump, S. (1990). Quality of life in cancer patient. *Psychotherapy Psychosomatics*, 54, 145-160.
- Muñoz-Cepedez, J.M. & Tirapú, J. (2001). *Rehabilitación neuropsicológica*. Madrid: Síntesis.
- National Cancer Institute (2011). INC style: Electronic references. Recuperado 10 de octubre 2011, de <http://www.cancer.gov/>
- National Comprehensive Cancer Network (2011). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 2.
- Nayfield, S.G., Ganz, P.A., Moinpour, C.M., Cella, D.F. & Hailey, B.J. (1992). Report from a National Cancer Institute workshop on quality of life assessment in cancer clinical trials. *Quality of life research*, 1, 203-210.
- Nelson E., Conger, B., Douglass, R., Gephart, D., Kirk, J., Page, R., Clark, A., Johnson, K., Stone, K., Wasson, J. & Zubkoff, M. (1983). Functional health status levels of primary care patients. *JAMA*, 249, 3331-3338.
- Nemeroff, C.B. (2002). Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 36, 6-23. [Abstract].

- Nieto, A., Hernández-Rodríguez, E., Hernández-Torres, A., Velasco, P., Hess-Medler, S., Machado-Fernández, A., Molina-Rodríguez, Y. & Barroso, J. (2014). Versión paralela del test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC). *Revista de Neurología*, 58, 389-395.
- Nieto, M.A., Sánchez, M.P., Barroso, J., Olivares, T. & Hernández, M.A. (2008). Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, 20 (4), 583-8.
- Nordin, K., Berglund, G., Glimelius, B. & Sjöden, P.O. (2001). Predicting anxiety and depression among cancer patients: a clinical model. *European Journal of Cancer*, 37 (3), 376-384.
- Noyes, R., Holt, C.S. & Massie, M.J. (1998). Anxiety Disorders. In Holland, J.C. (Ed.), *Psycho-Oncology* (pp. 548-63). New York-Oxford: Oxford University Press.
- Olson, J.D., Riedel, E. & DeAngelis, L.M. (2000). Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology*, 54, 1442-1448. [Abstract].
- Organización Mundial de la Salud (1978). *Atención primaria de la salud. Informe de la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud Alma-Ata*. Ginebra, Suiza: OMS.
- Organización Mundial de la Salud (1986). *Carta de Ottawa para la promoción de la salud. Conferencia Internacional sobre la Promoción de la Salud: Hacia un nuevo concepto de la Salud Pública*. Toronto, Ontario, Canadá: Salud y Bienestar Social de Canadá, Asociación Canadiense de Salud Pública.
- Osoba, D. (1991). Measuring the effect of cancer on quality of life. In Osoba, D. (Ed.), *Effect of cancer on quality of life* (pp. 25-40). Boca Raton, FL: CRC Press.
- Osoba, D. (1992). The quality of life comité of the clinical trial groups of the National Cancer Institute of Canada: organization and functions. *Quality of Life Research*, 1, 211-218.
- Osoba, D. (1994). Lesson learned from measuring health quality of life in oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 12 (3), 608-616.
- Osoba, D., Aaronson, N.K., Muller, M., Sneeuw, K., Hsu, M.A., Yung, W.K., Brada, M. & Newlands, E. (1997). Effect of neurological dysfunction on health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 34, 263-278.
- Osoba, D., Brada, M., Prados, M. & Yung, W.K. (2000)^a. Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. *Neuro-Oncology*, 2, 221-8.
- Osoba, D., Brada, M., Yung, W.K. & Prados, M. (2000)^b. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*, 18 (7), 1481-1491.
- Osoba, D., Brada, M., Yung, W.K. & Prados, M. (2001). Calidad de vida en relación con la salud, en pacientes con astrocitoma anaplásico, durante tratamiento con temozolomida. *European Journal of Cancer* (Ed. Española), 1, 141-148.
- Osterrieth, P.A. (1944). Le Test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Pace, A. & Pompili, A. (2005). Depression in patients with high-grade glioma: results of the glioma project. *Neurosurgery*, 56, E628-E629.

- Pangilinan, P. H., Kelly, B.M. & Pangilinan, J.M. (2007). Depression in the patient with brain cancer. *Community Oncology*, 4, 533-536, 539.
- Parck, S.P. & Kwon, S.H. (2008). Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *Journal of Clinical Neurology*, 4 (3), 99-106.
- Patrick, D. & Erickson, P. (1993). *Health status and health policy, Quality of Life: Health Care Evaluation and Resource Allocation*. New York: Oxford University Press.
- Pell, M.F. & Thomas, D.G.T (1995). General introduction to the clinical features of malignant brain tumours. In D.G.T., Thomas & D.J., Graham (Eds.), *Malignant Brain Tumours* (pp. 109-114). London: Springer-Verlag.
- Pelletier, G., Verhoef, M.J., Khatri, N. & Hagen, N. (2002). Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *Journal of Neuro-Oncology*, 57, 41-49.
- Peña-Casanova, J., Gramunt, N. & Gich, J. (2004). *Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson.
- Pérez, L. (2003). Tumores neuroepiteliales, formas de presentación clínica. *Revista médica electrónica*, 25 (4). <http://www.revmatanzas.sld.cu/index.html>.
- Pérez, C. (2004). *Principles & Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott.
- Perry, A. (2003). Pathology in low grade gliomas: an update of emerging concepts. *Neuro-Oncology*, 5, 168-178.
- Perry, A. (2005). Glial and glioneuronal tumors. In Prayson, R.A. (Ed.), *Neuropathology* (pp. 421-488). Philadelphia: Elsevier.
- Phillips, C., Guiney, M., Smith, J., Hughes, P., Narayan, K. & Quong, G. (2003). A randomized trial comparing 35Gy in ten fractions with 60Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. *Radiotherapy & Oncology*, 68 (1), 23-6.
- Piepmeyer, J.M. (2009). Current concepts in the evaluation and management of WHO grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 92, 253-259.
- Pignatti, F., van den Bent, M., Curran, D., Debruyne, C., Sylvester, R., Therasse, P., Afra, D., Cornu, P., Bolla, M., Vecht, C., Karim, A.B. & European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group. (2002). Prognostic factors of survival in adults patients with cerebral low-grade gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 2076-2084. [Abstract].
- Piquer, J. & Llácer, J.L. (2010). Astrocitomas de alto grado. En C. Balaña & I. Roussos (Coordinadores), *Tumores cerebrales. Manual práctico 3ª edición* (pp. 148-164). Barcelona: Permanyer.
- Plum, F. & Posner, J.B. (1980). *The diagnosis of stupor and coma*. Philadelphia: FA Davis.
- Popper, K.R. & Eccles, J.C. (1977). *The self and its brain*. Berlin: Springer International.
- Porta, J. & Molina, R. (n.d.). Semiología y exploración neurológica. En Pérez-Agudo, F. (Ed.), *Documento de Consenso SEMERGEN-SEN. Atención conjunta al paciente neurológico*. Recuperado 30 de Octubre 2011. <http://www.semergen.org/semergen/contentFiles/13760/es/SEMERGEN-SEN.pdf>.
- Portellano, J. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. Madrid: MC Graw Hill.

- Postma, T.J., Klein, M., Verstaappen, C.C., Bromberg, J.E., Swennen, M., Langendijk, J.A., Taphoorn, M.J., Scheltens, P., Slotman, B.J., van der Ploeg, H.M., Aaronson, N.K. & Heimans, J.J. (2002). Radiotherapy induced cerebral abnormalities in patients with low grade glioma. *Neurology*, 59, 121-123.
- Pouratian, N. & Schiff, D. (2010). Management of low grade glioma. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10, 224-231. [Abstract].
- Prayson, R.A. & Cohen, M.L. (2000). *Practical differential diagnosis in surgical neuropathology*. Totowa: Humana Press.
- Presant, C.A. (1984). Quality of life en cancer patients. Who measures what?. *American Journal of Clinical Oncology*, 7, 571-573.
- Prieto, J.M., Blanch, J., Atala, J., Carreras, E., Rovia, M., Cirera, E. & Gastó, C. (2002). Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 20 (7), 1907-1917.
- Pringle, A.M., Taylor, R. & Whittle, I.R. (1999). Anxiety and depression in patients with an intracranial neoplasm before and after tumour surgery. *British Journal of Neurosurgery*, 13 (1), 46-51.
- Qiñones-Úbeda, S., Peña-Casanova, J., Gramunt, N., Böhm, P. & Comas, L. (2004). Datos normativos preliminares para la segunda edición del Boston Naming Test en una muestra española de adultos jóvenes. *Neurología*, 19, 248-253.
- Quigley, M.R. & Maroon, J.C. (1991). The relationship between survival and extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery*, 29, 385-9. [Abstract].
- Reardon, D., Galanis, E., DeGroot, J.F., Cloughesy T.F., Wefel, J., Lamorn, K.R., Lassman A.B., Gilbert, M.R., Sampson, J., Wick, W., Chamberlain, M., Macdonald, D.R., Mehta, M., Vogelbaum, M., Chang, S., Van den Bent, M. & Wen, P. (2011). Clinical trial end points for high-grade glioma: the evolving landscape. *Neuro-Oncology*, 13 (3), 353-361.
- Reijneveld, J.C., Sitskoorn, M.M., Klein, M., Nuyen, J. & Taphoorn, M.J. (2001). Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. *Neurology*, 56, 618-623.
- Ressler, K.J. & Nemeroff, C.B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 12(Suppl.1), 2-19. [Abstract].
- Rey A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presse Universitaire de France.
- Rhodes, V.A., & McDaniel, R.W. (1999). The symptom experience and its impact on quality of life. In C.H. Yarbro, M.H. Frogge & M. Goodman (Eds.), *Cancer symptom management* (pp. 1-9). Boston: Jones and Barlett.
- Ringdal, G.I. & Ringdal, K. (1993). Testing the EORTC quality of life questionnaire on cancer patients with heterogenous diagnoses. *Quality of life research*, 2, 129-140.
- Rios, M., Periañez, J.A. & Muñoz-Cespedes, J.M. (2004). Attentional control and slowness of information processing alter severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18, 257-272.

- Roa, W., Brasher, P., Bauman, G., M. Anthes, M., Bruera, E., Chan, A., Fisher, B., Fulton, D., Gulavita, S., Hao, C., Husain, S., Murtha, A., Petruk, K., Stewart, D., Tai, P., Urtasun, R., Cairncross, J.G. & Forsyth, P. (2004). Abbreviation course of radiation therap in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22 (9), 1582-1588.
- Rodríguez-Marín, J. & Neipp, M.C. (2008). *Manual de Psicología Social de la Salud*. Madrid: Síntesis.
- Rodríguez-Marín, J., Pastor, M.A. & López-Roig, S. (1993). Afrontamiento, apoyo social, calidad de vida y enfermedad. *Psicothema*, 5, 349-372.
- Rogers, M.P., Orav, J. & Black, P.M. (2001). The use of a simple Likert scale to measure quality of life in brain tumor patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 55(2), 121-131.
- Rooney, A.S., Carson, A. & Grant, R. (2011). Depression in cerebral glioma patients: A systematic Review of observational studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 103, 1-16.
- Rosenfeld, M.R & Dalmau, J. (1997). Tumores cerebrales primarios: realidad y bases moleculares de futuros tratamiento. *Neurología*, 12 (5), 185-196. [Abstract].
- Roussos, I. & Balaña, C. (2010). Tratamiento. En C. Balaña & I. Roussos (Coordinadores), *Tumores cerebrales. Manual práctico 3ª edición* (pp. 74-93). Barcelona: Permanye.
- Ruge, M., Ilmberger, J., Tom, J.C. & Kreth, F.W. (2011). Health related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: Status prior to therapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 103, 129-36.
- Ruíz, I. & Arrazola, M. (2010). Epidemiología. Clasificación histológica y gradación. En C. Balaña & I. Roussos (Coordinadores), *Tumores cerebrales. Manual Práctico. 3ª ed.* (pp. 1-19), Barcelona: Permayer.
- Ruíz, J. M., Pedrero, E. & Lozoya, P. (2014). Caracterización neuropsicológica de las quejas de memoria en la población general: relación con la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Anales de Psicología*, 30 (2), 676-683.
- Sacristán, J.A., Soto, J., Reviriego, J. & Galende, I. (1994). Farmacoeconomía: El cálculo de la eficiencia. *Medicina Clinica (Barc)*, 103, 143-9.
- Salminen, E., Nuutinen, J.M. & Huhtala, S. (1996). Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *European Journal of Cancer*, 32A, 1918-1923. [Abstract].
- Salo, J., Niemela, A., Joukamaa, M. & Koivukangas, J. (2002). Effect of brain tumor laterality on patients' perceived quality of life. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72, 373-377.
- Sanai, N. & Berger, M.S. (2008). Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62 (4), 753-64. [Abstract].
- Santini, B., Talacchi, A., Squintani, G., Casagrande, F., Capasso, R. & Miceli, G. (2012). Cognitive outcome after awake surgery for tumors in language areas. *Journal of Neuro-Oncology*, 108, 319-326.
- Sanz, A. & Roa, A. (2003). *Estudio de los déficits cognitivos y funcionales asociados a la Apolipoproteína E (APOE ϵ 4) en población anciana sin demencia*. (Trabajo pada Diploma de Estudios Avanzados). Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Psicología, España.
- Sanz, A., Olivares, M.E. & Barcia, J.A. (2011)^a. Aspectos neuropsicológicos en pacientes diagnosticados de tumor cerebral. *Revista Clínica y Salud*, 22 (2), 139-155.

- Sanz, A., Olivares, M.E. & Barcia, J.A. (2011)^b. Efectos cognitivos de la radioterapia en gliomas de bajo grado. *Revista Interdisciplinar Psicooncología*, 8 (2-3), 231-254.
- Sanz, A., Olivares, M.E., Saldaña, C. & Roa, A. (2006). Calidad de Vida en pacientes con tumores cerebrales: panorama actual. *Revista Interdisciplinar Psicooncología*, 3 (1), 91-106.
- Sarna, L. (1993). Correlates of symptom distress in women with lung cancer. *Cancer Practice*, 1, 21-28.
- Schacter, D.L. & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994?. In D.L. Schacter & E. Tulving (Eds.): *Memory systems 1994*. London: MIT Press.
- Schagen, S.B., Klein, M., Reijneveld, J.C., Brain, E., Deprez, S., Joly, F., Scherwath, A., Schrauwen, W. & Wefel, J.S. (2014). Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future directions. *European Journal of Cancer Supplements*, 12 (1), 29-40.
- Schipper, H., Clinch, J.J. & Powell, V. (1990). Definitions and conceptual issues. In Spilker, B. (Ed.), *Quality of Life in Clinical Trials* (pp. 11-24). New York: Raven Press.
- Schipper, H. & Levitt, M. (1985). Measuring quality of life: risks and benefits. *Cancer Treatment Report*, 69, 1115-1123.
- Schmidinger, M., Linzmayer, L., Becherer, A., Fazeny-Doerner, B., Fakhrai, N., Prayer, D., Killer, M., Ungersboeck, K., Dieckmann, K., & Marosi, C. (2003). Psychometric and quality-of-life assessment in long-term glioblastoma survivors. *Journal of Neuro-Oncology*, 63, 55-61.
- Schwartzmann, L. (2003). Calidad de vida relacionada con la salud: Aspectos conceptuales. *Ciencia y Enfermería*, IX (2), 9-21.
- Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. (2002). Assessing health status quality of life instruments: Attributes and review criteria. *Quality of life research*, 11, 193-205.
- Scoccianti, S., Detti, B., Cipressi, S., Iannalfi, A., Franzese, C. & Biti, G. (2012). Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 108 (2), 291-308.
- Scott, C.B., Scarantino, C., Urtasun, R., Movsas, B., Jones, C.U., Simpson, J.S., Fischbach, A.J. y Curran, W. (1998). Validation and predictive power of RTOG recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: A report using RTOG 90-96. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 40, 51-55. [Abstract].
- Seeger, W. (1990). *Strategy of micro neurosurgery in problematic brain areas, with special reference to NMR*. New York: Springer-Verlag.
- Seignourel, P.J., Kunik, M.E., Snow, L., Wilson, N. & Stanley, M. (2008). Anxiety in dementia: A critical review. *Clinical Psychology Review*, 28 (7), 1071-82.
- Selker, R.G., Shapiro, W.R., Burger, P., Blackwood, M.S., Arena, V.C., Gilder, J.C., Malkin, M.G., Mealey, J.J. Jr., Neal, J.H., Olson, J., Robertson, J.T., Barnett, G.H., Bloomfield, S., Albright, R., Hochberg, F.H., Hiesiger, E., Green, S. & Brain Tumor Cooperative Group. (2002). The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery*, 51, 343-355. [Abstract].

- Sellick, SM. & Crooks, D.L. (1999). Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychological interventions. *Psychooncology*, 8 (4), 315-333.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Royal Society of London Philosophical Transactions Series B*, 298,199-209.
- Shaw, E.G., Scheithauer, B.W., O'Fallon, J.R., Tazelaar, H.D. & Davis, D.H. (1992). Oligodendrogliomas the Mayo Clinic experience. *Journal of Neurosurgery*, 76, 428-34. [Abstract]
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Harnett-Sheehan, K., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. & Dunbar, G. (1998). The M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (suppl 20), 22-33.
- Sheline, G.E., William, W.W. & Smith, V. (1980). Therapeutic irradiation and brain injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 6, 1215-1228.
- Shinoda, J., Sakai, N., Murase, S., Yano, H., Matsuhisa, T. & Funakoshi, T. (2001). Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *Journal of Neuro-Oncology*, 52, 161-171. [Abstract].
- Silva, M.C., Miotto, E.C., De Lucia, M.C. & De Aguiar, P.H. (2007). Investigação neuropsicológica pré-operatória em pacientes com glioma de baixo grau. *Journal Brasileiro de Neurocirurgia*, 18, 35-39. [Abstract].
- Sirgy, M. J. (2001). *Handbook of Quality of Life Research. An Ethical Marketing Perspective*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher.
- Slevin, M.L., Plant, H., Lynch, D., Drinkwater, J. & Gregory, W.M. (1988). Who should measure the quality of life, the doctor, or the patient?. *British Journal of Cancer*, 57 (1), 109-112.
- Smith, J.S., Chang, E.F., Lamborn, K.R., Chang, S.M., Prados, M.D., Cha, S., Tihan, T., Vandenberg, S., McDermott, M.W. & Berger, M.S. (2008). Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 1338-1345.
- Snow, W.G., Tierney, M.C., Zoritto, M.L., Fisher, R.H. & Reid, D.W. (1988). One year test-retest reliability of selected neuropsychological test in older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 60.
- Sobin L.H. & Wittekind C.H. (2009). *TNM classification of malignant tumours*, 7th ed. New York: Wiley-Liss.
- Sohlberg, M.M. & Maater, C.A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 117-130.
- Sohlberg, M.M. & Mateer, C.A. (1989). Theory and remediation of attention disorders. In: M.M. Sohlberg & C.A. Mateer (Eds.), *Introduction to Cognitive Rehabilitation: theory and practice* (pp.110-113). New York: Guilford Press.
- Souhami, L., Seiferheld, W., Brachman, D., Podgorsak, E.B., Werner-Wasik, M., Lustig, R., Schultz, C.J., Sause, W., Okunieff, P., Buckner, J., Zamorano, L., Mehta, M.P. & Curran, W.J. Jr. (2004). Randomized comparison of estereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine

- to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60 (3), 853-860. [Abstract].
- Spiegel, D., Sands, S. & Koopman, C. (1994). Pain and depression in patients with cancer. *Cancer* 74, 2570-2578.
- Spielberg, C., Gorsuch, R. & Lushene R. (1982). *Manual del Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo*. TEA: Madrid, Spain.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Stewart L.A. (2002). Glioma Meta-analysis Trialist Group (GMT). Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* ,359, 1011-8. [Abstract].
- Strugar J.G., Criscuolo G.R., Rothbart D. & Harrington, W.N. (1995). Vascular endothelial growth/permeability factor expression in human glioma specimens: correlation with vasogenic brain edema and tumor-associated cysts. *Journal of Neurosurgery*, 83, 682–689. [Abstract].
- Struik, K., Klein, M., Heimans, J.J., Gielissen, M.F., Bleijenberg, G., Taphoorn, M.J., Reijneveld, J.C. & Postma, T.J. (2009). Fatigue in low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 92 (1), 73-78.
- Stupp, R., Dietrich, P.Y., Kraljevic, S.O., Pica, A., Maillard, I., Maeder, P., Meuli, R., Janzer, R., Pizzolato, G., Miralbell, R., Porchet, F., Regli, L., de Tribolet, N., Mirimanoff, R.O. & Leyvraz, S. (2002). Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 1375-1382. [Abstract]
- Stupp, R., Hegi, M.E., Gilbert, M.R. & Chakravarti, A. (2007). Chemoradiotherapy in malignant glioma: standart of care and futures directions. *Journal of Clinical Oncology*, 25 (26), 4127-4136.
- Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Taphoorn, M.J., Janzer, R.C., Ludwin, S.K., Allgeier, A., Fisher, B., Belanger, K., Hau, P., Brandes, A.A., Gijtenbeek, J., Marosi, C., Vecht, C.J., Mokhtari, K., Wesseling, P., Villa, S., Eisenhauer, E., Gorlia, T., Weller, M., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Mirimanoff, R.O., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*, 10, 459-466
- Stupp, R., Mason, W., van den Bent, M., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J.B., Blenager, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., Curschmann, J., Janzer, R.C., Lacombe, D., Cairncross, J.G., Eisenhauer, E., Mirimanoff, R.O., European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National & Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal Medicine*, 352, 987-96.

- Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1984). Neuropsychological Studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin*, 95, 3-28.
- Surma-aho, O., Niemela, M., Vilkki, J., Kouri, M., Brander, A., Salonen, O., Paetau, A., Kallio, M., Pyykkönen, J. & Jääskeläinen, J. (2001). Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adults' low-grade glioma. *Neurology*, 56, 1285-90.
- Talacchi, A., Santini, B., Savazzi, S. & Gerosa, M. (2011). Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 103, 541–549.
- Taphoorn, M.J. (2003). Neurocognitive sequelae in the treatment of low-grade gliomas. *Seminars in Oncology*, 30 (6 Suppl 19), 45-48.
- Taphoorn, M.J., Heimans, J., Snoek, F., Lindeboom, J., Oosterink, B., Wolbers, J. & Karim, A. (1992). Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: A preliminary report. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55, 372-6.
- Taphoorn, M.J. & Klein, H.M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumors. *The Lancet Neurology*, 3, 159-168.
- Taphoorn, M. J., Schiphorst, A., Snoek, F., Lindeboom, J., Wolbers, J., Karim, A. B. & Heimans, J. J. (1994). Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Annals of Neurology*, 36, 48-54.
- Taphoorn, M.J., Sizoo, E.M. & Bottomley, A. (2010). Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors. *The Oncologist*, 15 (6), 618–626.
- Taphoorn, M.J., Stupp, R., Coens, C., Osoba, D., Kortmann, R., van den Bent, M.J., Mason, W., Mirimanoff, R.O., Baumert, B.G., Eisenhauer, E., Forsyth, P., Bottomley, A., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group, EORTC Radiotherapy Group & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2005). Health-related quality of life in patients with glioblastoma: A randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 6, 937-944.
- Taphoorn, M.J., van den Bent, M.J., Mauer, M., Coens, C., Delattre, J.Y., Smitt, P.A., Bernsen, H., Frénay, M., Tijssen, C., Lacombe, D., Allgeier A. & Bottomley A. (2007). Health-Related Quality of life in patients treated for anaplastic oligodendroglioma with adjuvant chemotherapy: Results of a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 5731-5737.
- Tatter, S.B., Wilson, C.B. & Harsh, G.R. (1996). Neuroepithelial tumours of the adult brain. In Youmans, J.R. (Ed.), *Neurological Surgery* (pp. 2612-2684). Philadelphia: Saunder Company.
- Taylor, E.M. (1959). *Psychological appraisal of children with cerebral defects*. Harvard University Press: Cambridge.
- Tedeschi-Blok, N., Schwartzbaum, J., Lee, M., Miike, R., Wrensch, M. & San Francisco Bay Area Adult Glioma Study. (2001). Dietary calcium consumption and astrocytic glioma: The San Francisco Bay Area Adult Glioma Study, 1991-1995. *Nutrition Cancer*, 39 (2), 196-203. [Abstract].

- Teixidor, P., Gatignol, P., Leroy, M., Aumatell, C., Capelle, L. & Duffau, H. (2007). Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 81, 305-313.
- Tejero, A., Guimerá, E., Farré, J. & Peri, J. (1986). Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de sensibilidad, fiabilidad y validez. *Revista del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 12, 233-238.
- Teppo J., Salminen E. & Pukkala E. (2001). Risk of a new primary cancer among patients with lung cancer different histological types. *European Journal of Cancer*, 37, 613-9. [Abstract].
- Testa, M.A. & Simonson, D.C. (1996). Assessment of quality-of-life outcomes. *New England Journal of Medicine*, 334(13), 835-840.
- Thapar, K. & Laws, E.R. (2001). Tumores del Sistema Nervioso Central. En G.P. Murphy, W. Lawrence & R.E. Lenhard (Eds.), *Oncología Clínica. Manual de la American Cancer Society, Segunda Edición* (pp. 424-461). Washington: Organización Panamericana de la Salud.
- Till, J.E. (1989). Quality of life measurements in cancer treatment. *Cancer*, 57, 189-204.
- Tirapu, J. & Luna, P. (2011). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. En J. Tirapu, M.Rios & F. Maestú (Eds.), *Manual de Neuropsicología, 2ª edición* (pp. 221-259). Barcelona: Viguera.
- Tirapu, J., Muñoz-Cespedes, J.M. & Pelegrín, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurología*, 34, 673-685.
- Tirapu, J., Ríos-Lago, M. & Maestú, F. (2011). Manual de Neuropsicología. 2ª ed. Barcelona: Viguera.
- Todd, N.U. & Graham, D.J. (1995). Complications of primary malignant brain tumors. In D.G.T., Thomas & D.J., Graham (Eds.), *Malignant brain tumors* (pp. 115-150). London: Springer-Verlag.
- Toledo, M., Barreto, P. & Ferrero, J. (1993). Calidad de vida en Oncología. Una reflexión acerca de las cuestiones básicas conceptuales y metodológicas. *Oncología*, 16, 15-28.
- Tomaszewski, S., Cahn-Weiner, D.A., Harvey, D., Reed, B.R., Mungas, D., Kramer, J.H. & Chui, H. (2010). Longitudinal changes in memory and executive functioning are associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults. *Clinical Neuropsychology*, 23 (3), 446-461.
- Tombaugh, T.M. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19 (2), 203-214.
- Tombaugh, T.N. & Hubley, A. (1997). The 60-items Boston Naming Test: norms for cognitively intact adults aged 25 to 88 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 922-932.
- Tombaugh, T.N., Kozak, J. y Rees, J. (1996). *Normative data for the controlled oral word association test*. Personal communication.
- Torres, I.J., Mundt, A.J., Sweeney, P.J., Llanes-Macy, S., Dunaway, L., Castillo, M. & Macdonald, R.L. (2003). A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology*, 60, 1113-8.
- Tsao, M.N., Mehta, M.P., Whelan, T.J., Morris, D.E., Hayman, J.A., Flickinger, J.C., Mills, M., Rogers, C.L. & Souhami, L. (2005). The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

- evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 6, 47-55. [Abstract].
- Tucha, O.S., Preier, M. & Langem K. (2000). Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery*, 47, 324-334.
- Valentine, A.D., Passik, S.D. & Massie, M.J. (2002). Psychiatric and psychosocial issues. In Levin, V.A. (Ed.), *Cancer in the nervous system* (pp. 572-590). New York: Oxford University Press.
- Valtonen, S., Timonen, U., Toivanen, P., Kalimo, H., Kivipelto, L., Heiskanen, O., Unsgaard, G. & Kuurne, T. (1997). Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery*, 41 (1), 44-9.
- van den Bent, M.J., Afra, D., de Witte, O., Ben Hassel, M., Schraub, S., Hoang-Xuan, K., Malmström, P., Collette, L., Piérart, M., Mirimanoff, R. & Karim, A.B. (2005). Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*, 366, 985-990. [Abstract].
- van den Bent, M.J., Carpentier, A.F., Brandes, A.A., Sanson, M., Taphoorn, M.J., Bernsen, H., Frenay, M., Tijssen, C.C., Grisold, W., Sipos, L., Haaxma-Reiche, H., Kros, J.M., van Kouwenhoven, M., Vecht, C.J., Allgeier, A., Lacombe, D. & Gorlia, T. (2006). Adjuvant procarbazine, lomustine and vincristine improve progression-free survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized EORTC phase III trial. *Journal Clinical Oncology*, 24, 2715-22. [Abstract].
- Van Meir, E.G., Hadjipanayis, C., Norden, A., Shu, H.K., Wen, P. & Olson, J.J. (2010). Exciting new advances in Neurooncology. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 60 (3), 166-193.
- Vaquero, J. & Coca, S. (2004). *Patología tumoral del Sistema Nervioso*. Madrid: Edimsa Editores Médicos.
- Velikova, G., Stark, D. & Selby, P. (1999). Quality of life instruments in Oncology. *European Journal of Cancer*, 35 (11), 1571-1580.
- Vicario, A. & Martínez, C. (2007). Evaluación del daño funcional del cerebro en pacientes hipertensos: empleo del Examen Cognitivo Mínimo. *Revista de la Federación Argetina de Cardiología*, 36, 146-51.
- Vigliani, M.C., Sichez, N., Poisson, M. & Delattre, J.Y. (1996). A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 35 (3), 527-33.
- Vilar, S. & Gil, M. (2008). *Protocolo de los Tumores del Sistema Nervioso*. Barcelona: Publicaciones Permanyer.
- Vilà, S., Vinolas, N., Verger, E., Yaya, R., Martínez, A., Gil, M., Moreno, V., Caral, L. & Graus, F. (1998). Efficacy of radiotherapy for gliomas in elderly patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 42 (5), 977-80. [Abstract].
- Walker, M., Brown, J., Brown, K., Gregor, A., Whittle, I.R. & Grant, R. (2003). Practical problems with the collection and interpretation of serial quality of life assessments in patients with malignant glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 63, 179-186

- Walker, M.D., Green, S.B., Byar, D.P., Alexander, E., Batzdorf, U., Brooks, W.H., Hunt, W.E., MacCarty, C.S., Mahaley, MS., Mealey, Jr., Owens, G., Ransohoff, J., Robertson, J.T., Shapiro, W.R., Smith, K.R., Wilson, C.B. & Strike, T.A. (1980). Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *The New England Journal of Medicine*, 303 (23), 1323-9. [Abstract].
- Wallner, K.E., Galicich, J.H., Krol, G., Arbit, E. & Mailkin, M.G. (1989). Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 16 (6), 1405-9. [Abstract].
- Wang, M., Cairncross, J.G., Shaw, E., Jenkins, R., Scheithauer, B., Brachman, D., Buckner, J., Fink, K., Souhami, L., Laperriere, N., Mehta, M., Curran, M. & Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), North Central. (2010). Cognition and quality of life after chemotherapy plus radiotherapy (RT) vs. RT for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 77, 662-669.
- Webster, K., Cella, D. & Yost, K. (2003). The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: properties, applications and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 79.
- Wechsler, D. (1999). *Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III) (3ªEd.)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria de Wechsler-III (WMS-III). 3 ed.* Madrid: TEA Ediciones.
- Wefel, J.S., Cloughesy, T., Zazzali, J.L., Zheng, M., Prados, M., Wen, P.Y., Mikkelsen, T., Schiff, D., Abrey, L.E., Yung, W.K., Paleologos, N., Nicholas, M.K., Jensen, R., Vredenburgh, J., Das, A. & Friedman, H.S. (2011)^a. Neurocognitive function in patients with recurrent glioblastoma treated with Bevacizumab. *Neuro-Oncology*, 13(6), 660-668.
- Wefel, J.S., Vardy, J., Ahles, T & Schagen, S.B. (2011)^b. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12 (7), 703-708.
- Weitzner, M.A. (1999). Psychosocial and neuropsychiatric aspects of patients with primary brain tumors. *Cancer Investigation*, 17 (4), 285-291.
- Weitzner, M.A. & Meyers, C.A. (1997). Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature. *Psychooncology*, 6 (3), 169-177.
- Weitzner, M.A., Meyers, C.A. & Byrne, K. (1996). Psychosocial functioning and quality of life in patients with primary brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, 84 (1), 29-34.
- Weitzner, M.A., Meyers, C.A., Gelke, C.K., Byrne, K.S., Cella, D.F. & Levin, V.A. (1995). The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scale. Development of a brain subscale and revalidation of the General version (FACT-G) in patients with primary brain tumors. *Cancer*, 75, 1151-1161.
- Wellisch, D.K., Kaleita, T.A., Freeman, D.A., Cloughesy, T. & Goldman, J. (2002). Predicting major depression in brain tumor patients. *Psycho-Oncology*, 11, 230-238.
- Wen, P. & Kersasi, S. (2008). Malignant Gliomas in Adults. *The New England Journal of Medicine*, 359, 492-507. [Abstract].

- Wessels, P.H., Weber, W.E., Raven, G., Ramaekers, F.C., Hopman, A.H. & Twijnstra, A. (2003). Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *The Lancet Neurology*, 2, 395-403.
- Westphal, M., Hilt, D.C., Bortey, E., Delavault, P., Olivares, R., Warnke, P.C., Whittle, I.R., Jääskeläinen, J. & Ram, Z. (2003). A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology*, 5(2), 79-88. [Abstract].
- Whittle J.R., Pringle, A.M. & Taylor, R. (1998). Effects of resective surgery for left-sided intracranial tumours on a language function: a prospective study. *Lancet*, 4 (351), 1014-1018.
- Whittle, I.R. (1992). The biology of glioma. In G.M., Teasdale & J.D., Miller (Eds.), *Current Neurosurgery* (pp. 225-284). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Whittle, I.R. (2004). The dilemma of low-grade glioma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75 (suppl 2), ii31-ii36.
- Whitton, A.C., Rhydderch, H., Furlong, W., Feeny, D. & Barr, R.D. (1997). Self-reported comprehensive health status of adult brain tumor patients using the Health Utilities Index. *Cancer*, 80, 258-265.
- WHOQOL Group. (1995). The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, 41, 1403-9.
- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H. & Evans, J. J. (1996). *Behavioural assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Wilson, I. & Cleary, P. (1995). Linking clinical variables with health related quality of life. *JAMA*, 273, 59-65.
- Winger, M.J., MacDonald, D.R. & Cairncross, J.G. (1989). Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *Journal of Neurosurgery*, 71, 487-93. [Abstract].
- Withsare, R.N., Rasheed, B.K.A., Friedman, H.S., Friedman, A.H. & Bigner, S.H. (2000). Comparative genetic patterns of glioblastoma multiforme: potential diagnostic tool for tumor classification. *Neuro-Oncology*, 2, 164-173. [Abstract].
- Wolkowitz, O.M., Lupien, S.J., Bigler, E., Levin, R.B. & Canick, J. (2004). The "steroid dementia syndrome": An unrecognized complication of glucocorticoid treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 191-194. [Abstract].
- World Health Organization (1948). WHO Constitution. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (1986). Life-Styles and Health. *Social Science & Medicine*, 22, 117-124.
- World Health Organization. (1994). *Quality of life Assessment. An annotated bibliography*. Geneva: WHO (MNH/PSF/94.1).
- Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M. & Berger, M.S. (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*, 4 (4), 278-299. [Abstract].
- www.neurorgs.net. Recuperado el día 12 de Diciembre del 2011.
- Yavas, C., Zorlu, F., Ozyigit, G., Gurkaynak, M., Yavas, G., Yuce, D., Cengiz, M., Yildoz, F. & Akyol, F. (2011). Health-related quality of life in high-grade glioma patients: a prospective single-center study. *Supportive Care in Cancer*. Published online: 13 December 2011. DOI 10.1007/s00520-011-1340-4

- Yeh, S.A., Lee, T.C., Chen, H.J., Lui, C.C., Sun, L.M., Wang, C.J. & Huang, E.Y. (2002). Treatment outcomes and prognostic factors of patients with supratentorial low-grade oligodendroglioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 54, 1405-1409. [Abstract].
- Yoshii, Y., Tominaga, D., Sugimoto, K., Tsuchida, Y., Hyodo, A., Yonaha, H. & Kushi, S. (2008). Cognitive function of patients with brain tumor in pre- and postoperative stage. *Surgical Neurology*, 69, 51-61.
- Yung, W.K., Albright, R.E., Olson, J., Fredericks, R., Prados, F.K.J., Brada, M., Spence, A., Hohl, R.J., Shapiro, W., Glantz, M., Greenberg, H., Selker, R.G., Vick, N.A., Rampling, R., Friedman, H., Phillips, P., Bruner, J., Yue, N., Osoba, D., Zaknoen, S. & Levin, V.A. (2000). A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *British Journal of Cancer*, 83 (5), 588-593.
- Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.
- Zung, W.W. (1965). A self-rating depression scale. *Archives General Psychiatry* 12, 63-70.

**VI. ANEXOS. CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES CON TUMORES
CEREBRALES**

ANEXO I. DATOS NORMATIVOS Y REFERENCIALES DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Tabla 1. Datos normativos de la escala FACT-G y FACT-Br

	Estudio Liu et al. (2009) N= 61 pacientes		Estudio de Webster et al. (2003) N= 1075 personas		Estudio Cella et al. (1993) N= 545 pacientes		Estudio Weitzner et al. (1995) N= 101 pacientes	
Muestra	Gliomas		Población general		Diferentes tipos cáncer		Tumores cerebrales	
	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E
Bienestar físico	23,0	5,4	22,7	5,3	20,5	5,5	22,2	5,1
Bienestar social	24,1	4,3	19,1	6,8	21,9	4,8	21,7	5,5
Bienestar emocional	17,7	3,9	19,9	4,8	14,8	3,9	16,0	4,4
Bienestar funcional	18,2	6,0	18,5	6,8	18,0	6,1	19,9	6,4
FACT-G	NA	NA	NA	NA	75,2	15,9	NA	NA
Escala específica	56,9	12,0	NA	NA	NA	NA	49,0	13,6
FACT-Br total	83	14,0	NA	NA	NA	NA	129,00	26,0

Tabla adaptada de Liu et al. (2009)^b

Tabla 2. Puntuaciones medias en la escala FACT-Br pacientes con tumores cerebrales

Autores	FACT	Muestra y momento medida	Media	Desv. típ.
Meyers et al. (2000)	FACT-Br	Gliomas alto grado en recidiva	135 (rango 73-173)	No aportan los datos
Pelletier et al. (2002)	FACT-G	Tumores cerebrales, después tratamiento adyuvante	83,98	14,56
	FACT-Br		163,3	26,7
Janda et al. (2007)	FACT-G	Tumores cerebrales, después tratamiento adyuvante	74,6	18,6
	FACT-Br		136	32,9

Tabla 3. Puntuaciones medias en la Escala HADS en pacientes con tumores cerebrales

Autor	Muestra analizada	Momento medida	Puntuaciones medias
Gregor et al. (1996)	Población de tumores cerebrales, no específico	Después del tratamiento radioterapia	Ansiedad: 6,9 (D.E.: 4,6). Mediana: 7 Depresión: 5 (D.E.: 4). Mediana: 3
Pringle et al. (1999)	Gliomas, meningiomas y metástasis cerebrales	Antes de la cirugía	Ansiedad: 8,3 (D.E.: 4,7) Depresión: 5,6 (D.E.: 4,1)
	Glioblastoma multiforme	Antes de la cirugía	Ansiedad: 8,7 Depresión: 5,8
	Astrocitoma anaplásico		Ansiedad: 7,6 Depresión: 4,2
	Otros gliomas		Ansiedad: 5,7 Depresión: 4,1
Janda et al. (2007)	Gliomas y tumores benignos (37% gliomas bajo y alto grado)	Después del tratamiento quirúrgico	Ansiedad: 8,1 (D.E.: 4,2) Depresión: 5,7 (D.E.: 4,9)
Kilbride et al. (2007)	Gliomas	Inmediatamente después de la cirugía	Ansiedad: 6,7 Depresión: 4,95
		3 semanas después de la cirugía	Ansiedad: 7,2 Depresión: 5,45
		Ultimo seguimiento antes radioterapia	Ansiedad: 6 Depresión: 5,7
Díaz et al. (2009)	Gliomas de alto grado	Antes de la cirugía	Ansiedad: 7,9 (D.E.: 3,8) Depresión: 3,15 (D.E.: 2,34)
Yavas et al. (2011)	Gliomas de alto grado	Antes tratamiento oncológico adyuvante	Ansiedad: 5,5 (D.E.: 4,2) Depresión: 5,7 (D.E.: 4,4)
		3 meses después radioterapia	Ansiedad: 6,2 (D.E.: 4,9) Depresión: 6,4 (D.E.: 4,9)
		6 meses después radioterapia	Ansiedad: 6,2 (D.E.: 5,1) Depresión: 6,6 (D.E.: 5,1)
		12 meses después RT	Ansiedad: 6,1 (D.E.: 4,6) Depresión: 6,4 (D.E.: 4,6)
		18 meses después RT	Ansiedad: 6 (D.E.: 4,9) Depresión: 6,9 (D.E.: 5,5)

Tabla 4. Puntuaciones z en memoria inmediata verbal TAVEC

Puntuaciones z	25-34 años	35-44 años	45-54 años	55-64 años	65-74 años
5					
4					80-75
3				80-76	74-65
2	80-72	80-71	80-70	75-66	64-58
1	71-63	70-61	69-58	65-56	57-49
0	62-54	60-51	57-46	55-46	48-40
-1	53-45	50-42	45-34	45-37	39-31
-2	44-35	41-31	33-21	36-36	30-24
-3	34-26	30-21	20-8	25-16	23-14
-4	25-16	20-11	7-0	15-5	13-5
-5	15-0	10-0		4-0	4-0
Media	58,2	55,82	52,53	50,76	43,99
Desviación típica	8,53	9,17	11,42	9,44	8,54

Tabla 5. Puntuaciones z en memoria corto plazo TAVEC

Puntuaciones z	25-34 años		35-44 años		45-54 años		55-64 años		65-74 años	
	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves
5										
4										
3										
2					16	16	16-15	16	16-14	16-14
1	16-15	16-15	16-14	16-14	15-13	15-13	14-12	15-13	13-11	13-11
0	14-12	14-12	13-11	13-12	12-10	12-11	11-10	12-10	10-8	10-9
-1	11-9	11-10	10-8	11-9	9-7	10-8	9-7	9-7	7-6	8-6
-2	8-7	9-7	7-5	8-6	6-4	7-5	6-4	6-5	5-3	5-3
-3	6-4	6-5	4-2	5-3	3-1	4-3	3-1	4-2	2-0	2-0
-4	3-2	4-2	1-0	2-1	0	2-0	0	1-0		
-5	1-0	1-0								
Media	12,72	13,12	12,16	12,57	11,02	11,52	10,57	11,21	9,27	9,6
Desviación típica	2,59	2,48	2,95	2,75	2,98	2,64	2,79	2,83	2,81	2,78

Tabla 6. Puntuaciones z en memoria largo plazo TAVEC

Puntuaciones z	25-34 años		35-44 años		45-54 años		55-64 años		65-74 años	
	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves	Libre	Claves
5										
4										
3										
2					16	16	16		16-15	16-15
1	16-15	16-15	16-15	16-15	15-14	15-14	15-14	16-14	14-13	14-12
0	14-13	14-13	14-12	14-12	13-11	13-11	13-11	13-11	12-10	11-10
-1	12-11	12-11	11-10	11-10	10-9	10-9	10-8	10-9	9-7	9-7
-2	10-8	10-9	9-7	9-7	8-6	8-6	7-6	8-6	6-4	6-5
-3	7-6	8-7	6-5	6-5	5-3	5-4	5-3	5-3	3-1	4-2
-4	5-4	6-5	4-2	4-2	2-1	3-1	2-0	2-1	0	1-0
-5		4-0	1-0	1-0	0	0		0		
Media	13,18	13,66	12,80	13,24	11,91	12,12	11,82	12,05	10,64	10,66
Desviación típica	2,17	2,12	2,48	2,5	2,55	2,49	2,63	2,67	2,77	2,59

Tabla 7. Puntuaciones z en reconocimiento verbal TAVEC

Puntuaciones z	25-34 años	35-44 años	45-54 años	55-64 años	65-74 años
5					
4					
3					
2					
1	16	16	16	16	16-15
0	15	15	15-14	15-14	14-13
-1	14-13	14	13-12	13	12
-2	12-11	13	11-10	12-11	11-10
-3	10-9	12-11	9-8	10	9-8
-4	8	10	7-6	9-8	7-6
-5	7-0	9-0	5-0	7-0	5-0
Media	15,08	15,14	14,58	14,69	13,73
Desviación típica	1,78	1,22	2,10	1,6	1,78

Tabla 8. Puntuaciones medias en la tarea de dígitos directos e indirectos (WMS-III)

	Grupo 20-34 años		Grupo 35-54 años		Grupo 55-65 años		Grupo 66-73 años	
	Directo	Inverso	Directo	Inverso	Directo	Inverso	Directo	Inverso
Media	10,3	7,66	9,31	6,51	8,39	5,39	7,25	4,26
Desviación típica	2,32	2,38	2,27	2,38	2,29	2,16	1,99	1,65
Mediana	10	7	9	6	8	5	7	4

Tabla 9. Puntuaciones escalares de subtest de control mental, dígitos y letras y números

Pto. escalar	Grupo edad 20-34 años			Grupo edad 35-54 años			Grupo 55-65 años			Grupo edad 66-73 años		
	Control mental	Dígitos total	Letras y números	Control mental	Dígitos total	Letras y números	Control mental	Dígitos total	Letras y números	Control mental	Dígitos total	Letras y números
1												
2	0-7	0-7		0-6	0-6			0-5	0	0-7	0-3	
3	8-14	8	0-5	7-11	7	0-3	0-10	6	1-2	8	4	
4	15	9	6	12-13	8	4	11-12	7	3	9	5	0
5	16	10-11	7	14-15	9	5	13-14			10	6	1
6	17-19	12-13	8	16-17	10	6	15-16	8	4	11-12	7	2
7	20-23	14		18-20	11-12	7	17	9	5	13-14	8	3
8	24-26	15	9	21-23	13	8	18-20	10-11	6	15-16	9	4
9	27-28	16	10	24-25	14	9	21-22	12-13	7	17-18	10	5
10	29-30	17	11	26-27	15	10	23-25	14	8	19-20	11	6
11	31	18-19	12	28-30	16	11	26-27	15	9	21-22	12	7
12	32	20-21	13	31-32	17-18	12	28	16		23-24	13	
13	33-34	22	14	33	19-20	13	29	17	10	25-26	14	8
14	35	23	15	34	21	14	30-31	18	11	27	15-16	
15	36	24-25	16	35	22-23	15	32-33	19	12	28	17-18	9
16	37	26-27	17	36-37	24-25	16-18	34	20-26	13-14	29	19-20	10
17	38	28	18	38	26	19	35-37	27	15-16	30-35	21-22	11-12
18	39-40	29	19	39-40	27-28	20-21	38-40	28-30	17-21	36-40	23-30	13-21
19		30	20-21		29-30							

Tabla 10. Puntuaciones centiles de la subescala orientación

Puntuación directa	Grupo 20-34 años	Grupo 35-54 años	Grupo 55-65 años	Grupo 66-73 años
0	1	1	1	1
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	1	1	1
8	1	1	1	1
9	1	1	1	2
10	1	1	1	3
11	1	1	1	7
12	4	4	7	18
13	54	54	57	63

Tabla 11. Puntuaciones medias en el Test de la Campana

	Grupo control (N= 20 personas)	Daño hemisferio derecho (N= 19 pacientes)	Daño hemisferio izquierdo (N= 20 pacientes)
Puntuación total	33,3	28,8	32,3
Omisiones hemicuerpo derecho	0,6	1,2	1,4
Omisiones hemicuerpo izquierdo	0,8	4,6	1

Tabla 12. Datos normativos para TMT para edades entre 18-54 años

Trail Making	18-24	25-34	35-44	45-54
Parte A				
Media (D.E)	22,93 (6,87)	24,4 (8,71)	28,54 (10,09)	31,78 (9,93)
90	16	14	16	19
80	17	17	20	23
70	19	19	23	27
60	20	21	24	29
50	22	23	26	31
40	23	25	28	33
30	25	27	32	34
20	27	33	36	38
10	31	40	46	50
Parte B				
Media (D.E)	48,97 (12,69)	50,68 (12,36)	58,46 (16,41)	63,76 (14,42)
90	35	33	40	42
80	38	38	45	50
70	41	45	50	59
60	44	48	53	62
50	47	50	58	64
40	49	53	60	68
30	54	58	62	72
20	61	63	70	75
10	66	67	87	84

Tabla 13. Datos normativos para TMT para edades entre 55-90 años

	55-59 años		60-64 años		65-69 años		70-74 años		75-79 años		80-84 años		85-90 años	
Nivel educativo	≤ 12 años	> 12 años	≤ 12 años	> 12 años	≤ 12 años	> 12 años	≤ 12 años	> 12 años	≤ 12 años	> 12 años	≤ 12 años	> 12 años	≤ 12 años	> 12 años
Parte A														
Media (D.E)	35,1 (10,94)	31,72 (10,14)	33,22 (9,10)	31,32 (6,96)	39,14 (11,84)	33,84 (6,69)	42,47 (15,15)	40,13 (14,48)	50,81 (17,44)	41,74 (15,32)	58,19 (23,31)	55,32 (21,28)	57,56 (21,54)	63,46 (29,22)
90	25	22	21	22	24	26	25	26	30	22	31	37	37	35
80	27	24	24	25	30	28	30	29	37	27	39	38	39	42
70	29	25	26	26	32	30	35	31	39	34	43	41	43	49
60	31	26	30	27	36	31	37	33	45	37	49	46	47	52
50	32	30	33	31	39	32	38	36	50	40	53	48	55	53
40	34	32	37	33	40	34	42	41	53	43	59	56	56	60
30	38	33	40	35	44	39	46	42	56	46	66	58	63	67
20	40	37	43	37	47	40	52	46	61	58	78	64	72	78
10	50	53	45	43	56	45	57	71	72	66	90	101	94	125
Parte B														
Media (D.E)	78,84 (19,09)	68,74 (21,02)	74,55 (19,55)	64,58 (18,59)	91,32 (28,89)	67,12 (9,31)	109,95 (35,15)	86,27 (24,07)	130,61 (45,74)	100,68 (44,16)	152,74 (65,58)	132,15 (42,95)	167,69 (78,50)	140,54 (75,38)
90	56	42	56	45	60	52	70	59	78	57	72	89	89	70
80	64	56	58	48	71	57	79	63	92	59	101	100	95	81
70	66	57	62	53	74	63	83	68	96	66	112	111	112	87
60	71	61	67	59	81	67	95	80	107	73	119	113	132	90
50	74	65	72	60	86	68	101	84	120	87	140	128	143	121
40	81	71	75	66	93	71	112	85	140	105	154	131	188	143
30	87	74	79	71	103	73	124	103	156	126	176	139	194	156
20	98	81	92	77	110	75	146	109	167	141	204	151	214	212
10	105	102	96	87	137	77	172	112	189	178	259	227	317	290

Tabla 14. Datos normativos españoles (Henao et al., 2000)

Trail Making Test	Media	Desviación típica	Límites
TMT-A	59	24,1	24-138
TMT-B	135	70,4	49-354

Adaptación Peña-Casanova et al. (2004)

Tabla 15. Puntuaciones medias (segundos) en el TMT de pacientes con gliomas

Autor	Población	Momento valoración	Media	Desviación típica
Gregor et al. (1996)	Pacientes con gliomas bajo grado	Después RT holocraneal	TMT-A: 95,2 TMT-B: 211,4	81,8 143,6
		Después RT focal	TMT-A: 39,8 TMT-B: 87,4	12,3 46,3
Giovagnoli et al. (1999)	Pacientes con gliomas alto grado	Después del tratamiento adyuvante	TMT-A: 87,28 TMT-B: 232,35	74,05 183,7
	Sujetos sanos		TMT-A: 75,75 TMT-B: 185	39,83 113,17
Hahn et al. (2003)	Glioblastoma multiforme	Antes de aplicación tratamiento adyuvante	TMT-A: 49,1 TMT-B: 331,3	26,4 77,0
	Otros gliomas		TMT-A: 31,2 TMT-B: 95,5	12,4 63,6
Kayl y Meyers (2003)	Glioblastoma multiforme	Antes de aplicación tratamiento adyuvante	TMT-A: 47,0 TMT-B: 99,6	35,6 50,5
	Astrocitoma anaplásico		TMT-A: 30,6 TMT-B: 78,8	14,15 40,9
Laack et al. (2005)	Pacientes con gliomas bajo grado	Antes de tratamiento adyuvante RT	TMT-A: 33 TMT-B: 93,8	13,6 49,9
Giovagnoli et al. (2005)	Pacientes con gliomas alto grado	Recurrencia enfermedad	TMT-A: 120,64 TMT-B: 290,02	104,4 209,64
		Sujetos sanos	TMT-A: 35,77 TMT-B: 75,75	12,45 30,16
Talachchi et al. (2011)	Pacientes con gliomas bajo y alto grado	Antes cirugía	TMT-B: 150,2	88
		Después cirugía	TMT-B: 213,5	127
Santini et al. (2012)	Pacientes con gliomas bajo grado	Antes cirugía	TMT-B: 134,19	78
		Después cirugía	TMT-B: 195,47	111

Tabla 16. Puntuaciones directas y escalares subescala Figuras incompletas

Puntuación escalar	Grupo de edad 25-34 años	Grupo de edad 35-54 años	Grupo de edad 55-69 años	Grupo de más 70 años
1	0-7	0-3	0	
2	8-9	4-6	1	
3	10-11	-	2	0
4	12-13	7-8	3	-
5	14-15	9-11	4-5	1
6	16	12	6-8	-
7	17	13-14	9-10	2-3
8	18	15-16	11-12	4-5
9	19	17-18	13-14	6-7
10	20	19	15	8
11	21	20	16-17	9-10
12	22	21	18-19	11-12
13	-	22	20	13-15
14	23	23	21	16
15	-	-	22	17-18
16	24	-	23	19
17	-	24	-	-
18	-	-	24	20
19	25	25	25	21-25

Tabla 17. Datos normativos de la Figura Compleja de Rey para población adulta

Centiles	Puntuaciones directas copia	Puntuaciones directas memoria inmediata
99	36	32
90	35	28
80	34	25
75	33	24
70	32	23
60	31	22
50	30	21
40	29	20
30	28	18
25	27	17
20	26	16
10	25	15
1	22	10
Media	30,48	21,48
Desviación típica	3,45	5,54

Tabla 18. Datos normativos Test de Vocabulario de Boston (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978)

Grupo de edad	Tamaño muestra	Puntuación Test de Vocabulario Boston	
		Media	D.E.
18-39	21	55,8	3,8
40-49	11	56,8	3,0
50-59	49	55,2	4,0
60-69	56	53,3	4,6
70-79	41	48,9	6,3

Tabla 19. Puntuaciones centiles Test de Vocabulario Boston (Tombaugh & Hubley)

Puntuaciones centiles	Edad 25-69 años		Edad 70-88 años		Total
	9-12 años estudios	13-21 años estudios	9-12 años estudios	13-21 años estudios	
90	59	60	59	59	60
75	58	60	58	58	58
50	56	58	55	56	57
25	54	56	52	53	54
10	51	53	47	48	51

Tabla 20. Puntuaciones medias, estatificadas de acuerdo al nivel educativo. Evocación categorial

Nivel educativo	Rango edad	Media	Desviación típica
< 5 años estudios	18-56 años	16,95	4,94
	57-65 años	15,34	5,64
	> 65 años	14,91	4,62
Entre 5 y 10 años estudios	18-45 años	20,25	3,93
	46-56 años	17,84	5,05
	57-65 años	17,06	4,87
	> 65 años	17,04	5,77
> 10 años estudios	18-25 años	28,90	7,95
	26-45 años	25,38	5,71
	46-57 años	22,64	4,30
	58-67 años	20,13	6,46
	> 67 años	19,13	4,68

Tabla 21. Puntuaciones medias en fluidez verbal en población española (rangos de edad y educación)

	15-59 años		60-90 años			
	7-12 años de escolarización Media (D.E)		0-6 años de escolarización Media (D.E)		7-12 años de escolarización Media (D.E)	
F	11,00	(3,16)	6,81	(3,36)	7,07	(3,77)
A	10,82	(2,72)	6,76	(3,47)	7,64	(3,59)
S	12,53	(3,24)	6,81	(3,43)	7,57	(4,89)
FAS	34,35	(6,31)	19,90	(8,91)	22,14	(11,61)
ANIMALES	21,82	(3,84)	16,33	(3,94)	16,36	(6,48)

Tabla 22. Puntuaciones medias fluidez verbal en población española (rangos edad)

	15-45años Media (D.E)	46-60 años Media (D.E)	61-75 años Media (D.E)	76-90años Media (D.E)	Grupo Total Media (D.E)
F	11,07 (3,37)	8,00 (2,88)	7,22 (3, 29)	5,31 (3,68)	7,75 (3,78)
A	11,27 (2,40)	7,73 (3,17)	7,26 (3,68)	5,81 (3,31)	7,86 (3,71)
S	12,00 (3,07)	9,40 (4,15)	7,19 (3,77)	5,56 (4,19)	8,27 (4,39)
FAS	34,33 (6,68)	25,13(8,77)	21,39 (9,51)	16,06 (9,81)	23,52 (10,5)
ANIMALES	21,73 (4,06)	19,13 (4,79)	16,93(4,52)	14,47 (4,81)	17,77(5,12)

Tabla 23. Datos normativos de tarea de fluidez fonológica verbal (Tombaugh et al., 1996)

	Rango de edad 16-59 años			Rango de edad 60-79 años			Rango de edad 80-95 años		
Educación	0-8 años	9-12 años	13-21 años	0-8 años	9-12 años	13-21 años	0-8 años	9-12 años	13-21 años
Percentil									
90	48	56	61	39	54	59	33	42	56
80	45	50	55	36	47	53	29	38	47
70	42	47	51	31	43	49	26	34	43
60	39	43	49	27	39	45	24	31	39
50	36	40	45	25	35	41	22	29	36
40	35	38	42	22	32	38	21	27	33
30	34	35	38	20	28	36	19	24	30
20	30	32	35	17	24	34	17	22	28
10	27	28	30	13	21	27	13	18	23
Media	38,5	40,5	44,7	25,3	35,6	42,0	22,4	29,8	37,0
D.E.	12,0	10,7	11,2	11,1	12,5	12,1	8,2	11,4	11,2



ANEXO II. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON TUMORES CERBERALES.

CONFIDENCIAL

Terapeuta _____ Fecha _____ N° historia _____
Hora inicio: _____ Hora fin: _____

LUGAR DE EVALUACIÓN PSICOLÓGICA

Ingreso en planta		Consultas externas		Hospital de día		Domiciliario		Otros	
-------------------	--	--------------------	--	-----------------	--	--------------	--	-------	--

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

DATOS PERSONALES

Nombre y apellidos							
Fecha de nacimiento/...../.....	Edad		Sexo	Varón <input type="checkbox"/>	Mujer <input type="checkbox"/>	
Teléfonos							
Domicilio							
Localidad y provincia							
Nacionalidad							

ESTADO CIVIL

Soltero (a)		Divorciado (a) / Separado (a)		Casado (a)		Pareja de hecho	
Viudo (a)		Otros (especificar)					

HIJOS

N° total de hijos		N° hijos varones		N° de hijas	
Edad del hijo menor			Edad del hijo mayor		

PROFESIÓN

Ama de casa		Trabajo por cuenta propia		Trabajo por cuenta ajena	
Funcionario		Estudiante		Otros (especificar)	

SITUACIÓN LABORAL

ESTUDIOS

En activo		Sin estudios	
En paro		Primarios (EGB)	
Incapacidad laboral transitoria		Bachillerato elemental (BUP, ESO)	
Incapacidad laboral permanente		Bachillerato superior (COU, otros estudios secundarios)	
Jubilación		Estudios superiores	
Otros (excedencia...)		N° total de años de educación	

PERSONAS CON LAS QUE CONVIVE

Solo (a)		En pareja		Con hijos		Con amigos		En institución (residencia...)		Otros	
----------	--	-----------	--	-----------	--	------------	--	--------------------------------	--	-------	--

CUIDADOR PRINCIPAL DEL PACIENTE

Nombre y apellidos						
Fecha de nacimiento/...../.....	Edad		Sexo	Varón <input type="checkbox"/>	Mujer <input type="checkbox"/>
Relación con el paciente						
Teléfonos de contacto						

HISTORIA MÉDICA TUMORES CEREBRALES**DIAGNÓSTICO ACTUAL**

Tipo de cáncer					
Estadio de la enfermedad		Fecha del diagnóstico/...../.....		
Hospitalización actual	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Nº de días de hospitalización por ca.			

FASE CLÍNICA ACTUAL

Preoperatorio	
Post operatorio (tres meses)	
Post operatorio (seis meses)	

TRATAMIENTO ACTUAL

Cirugía	Si		No	
Tipo de cirugía recibida:				
Craneotomía convencional				
Mapeo intracortical				

TRATAMIENTOS A RECIBIR POR EL DIAGNOSTICO ACTUAL DE CANCER

Quimioterapia	SI	NO	Fecha prevista de inicio:/...../..... Fecha prevista de finalización:/...../.....			
Quimioterapia	Adyuvante		Nº de dosis programadas		Nº de ciclos programados	
	Neoadyuvante		Nº de dosis programadas		Nº de ciclos programados	
	Paliativa		Nº de dosis programadas		Nº de ciclos programados	
Radioterapia	SI	NO	Fecha prevista de inicio:/...../..... Fecha prevista de finalización:/...../.....			
Radioterapia	Nº de sesiones programadas			Nº de ciclos programados		
Otros tratamientos u observaciones:						

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN

H.izquierdo		H.derecho		Ambos hemisferios		Cerebelo		Tronco cerebral	
L.frontal		L.parietal		L.temporal		L.occipital		Otras zonas	



SÍNTOMAS ASOCIADOS AL TUMOR (historia clínica del paciente)

Síntomas de la enfermedad y/o tratamiento		SI	NO
Nauseas			
Vómitos			
Fatiga			
Dolor zona afectada			
Inestabilidad			
Crisis epilépticas			
Enlentecimiento			
Cefaleas			
Edemas			
Paresias (Hemiparesias)			
Crisis motoras parciales			
Alteraciones campimétricas			
Falta de sensibilidad de un lado			
Delirios y alucinaciones			
Vértigo			
Nistagmos			
Ataxia			
Disfagia			
Oftalmoplegia			
Reflejos extensores plantares			
Disartria			
Diplopia			
Alteraciones ciclo sueño-vigilia			
Apatía			
Cambios humor			
Depresión			
Agnosia			
Afasia			
Apraxia			
Alteración conducta	Irritabilidad		
	Desinhibición conductual		
Delirium debido a la enfermedad médica			
Demencia			

HISTORIA MÉDICA

ENFERMEDADES MÉDICAS PREVIAS Y ACTUALES

1. _____
 - Tratamiento recibido: _____
 - Duración del tratamiento: _____
 - Profesional dx: _____
 - Momento dx: _____
 - Hospitalización por enfermedad: Si ☐ No ☐
 - Si es sí: en cuantas ocasiones: _____
 último ingreso y duración: _____

2. _____
 - Tratamiento recibido: _____
 - Duración del tratamiento: _____
 - Profesional dx: _____
 - Momento dx: _____
 - Hospitalización por enfermedad: Si ☐ No ☐
 - Si es sí: en cuantas ocasiones: _____
 último ingreso y duración: _____

3. _____
 - Tratamiento recibido: _____
 - Duración del tratamiento: _____
 - Profesional dx: _____
 - Momento dx: _____
 - Hospitalización por enfermedad: Si ☐ No ☐
 - Si es sí: en cuantas ocasiones: _____
 último ingreso y duración: _____

4. _____
 - Tratamiento recibido: _____
 - Duración del tratamiento: _____
 - Profesional dx: _____
 - Momento dx: _____
 - Hospitalización por enfermedad: Si ☐ No ☐
 - Si es sí: en cuantas ocasiones: _____
 último ingreso y duración: _____



HISTORIA PSICOPATOLÓGICA PERSONAL Y FAMILIAR

¿Ha tenido alguna vez un trastorno psicopatológico?		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Algún miembro de su familia?		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
En caso afirmativo: ¿Cuál ha sido el problema (diagnóstico)?			
¿Quién le diagnosticó el trastorno psicopatológico?			
Tratamiento recibido:	Especificar tipo	Duración	Motivo de finalización
Farmacológico			
Psicológico			
Observaciones:			

FACT-Br (4ª versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones sobre situaciones muy comunes en personas con su misma enfermedad. **Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea.**

- ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GP1	Me falta energía	0	1	2	3	4
GP2	Tengo náuseas.....	0	1	2	3	4
GP3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia.	0	1	2	3	4
GP4	Tengo dolor.....	0	1	2	3	4
GP5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....	0	1	2	3	4
GP6	Me siento enfermo(a).....	0	1	2	3	4
GP7	Necesito estar acostado(a)	0	1	2	3	4

- AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GS1	Me siento cercano(a) a mis amistades	0	1	2	3	4
GS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	1	2	3	4
GS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades.....	0	1	2	3	4
GS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS5	Me siento satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad	0	1	2	3	4
GS6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que me da apoyo)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, por favor, conteste a la siguiente pregunta. Si usted prefiere no contestarla, por favor, señale con una cruz esta casilla y continúe con la siguiente sección.</i>					
GS7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual.....	0	1	2	3	4



Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea.

- ESTADO EMOCIONAL

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GE1	Me siento triste	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo estoy enfrentando mi enfermedad 0	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a)	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir.....	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

- CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GF1	Puedo trabajar (incluya trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GF2	Me satisface mi trabajo (incluya trabajo en el hogar)	0	1	2	3	4
GF3	Puedo disfrutar de la vida	0	1	2	3	4
GF4	He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4
GF5	Duermo bien	0	1	2	3	4
GF6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	1	2	3	4
GF7	Estoy satisfecho(a) con mi vida (calidad de vida) actual.....	0	1	2	3	4

Dependiendo de lo cierto que haya sido para usted cada afirmación durante los últimos siete días, por favor, sólo marque uno de los números que aparecen en cada línea.

-OTRAS PREOCUPACIONES

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchí- simo
Br1	Soy capaz de concentrarme	0	1	2	3	4
Br2	He tenido convulsiones.....	0	1	2	3	4
Br3	Puedo recordar cosas nuevas	0	1	2	3	4
Br4	Me frustro cuando no puedo hacer lo que hacía antes.....	0	1	2	3	4
Br5	Tengo miedo de que me vaya a dar una convulsión.....	0	1	2	3	4
Br6	Tengo problemas con la vista	0	1	2	3	4
Br7	Me siento independiente.....	0	1	2	3	4
NTX6	Tengo dificultad al oír	0	1	2	3	4
Br8	Soy capaz de encontrar la(s) palabra(s) correcta(s) para decir lo que quiero decir	0	1	2	3	4
Br9	Tengo dificultad para expresar mis pensamientos.....	0	1	2	3	4
Br10	He tenido un cambio en mi personalidad, que me molesta.....	0	1	2	3	4
Br11	Soy capaz de tomar decisiones y asumir responsabilidades.....	0	1	2	3	4
Br12	Me molesta la reducción de mi participación activa en mi familia.....	0	1	2	3	4
Br13	Soy capaz de organizar mis pensamientos	0	1	2	3	4
Br14	Necesito ayuda para mi cuidado personal (bañarme, vestirme, comer, etc.)	0	1	2	3	4
Br15	Soy capaz de poner mis ideas en práctica	0	1	2	3	4
Br16	Soy capaz de leer como antes	0	1	2	3	4
Br17	Soy capaz de escribir como antes	0	1	2	3	4
Br18	Soy capaz de conducir un vehículo (mi automóvil, camioneta, etc.).....	0	1	2	3	4
Br19	Tengo problemas para percibir sensaciones en los brazos, las manos o las piernas	0	1	2	3	4
Br20	Siento debilidad en los brazos o en las piernas	0	1	2	3	4
Br21	Tengo problemas de coordinación.....	0	1	2	3	4
An10	Me dan dolores de cabeza.....	0	1	2	3	4



MINI (Versión autoaplicada)

Datos personales:

Conteste el siguiente cuestionario rodeando con un círculo la opción que mejor se ajuste a su caso particular

- | | |
|--|-------|
| 1) ¿En alguna ocasión tuvo una crisis o ataques en los cuales se sintió súbitamente ansioso, asustado, incómodo o inquieto, incluso en situaciones en la cual la mayoría de las personas no se sentirían así? | SÍ NO |
| 2) ¿Estas crisis o ataques alcanzan su máxima expresión en los primeros 10 minutos? | SÍ NO |
| 3) ¿Se ha sentido particularmente incómodo o ansioso en lugares o situaciones donde podría tener una crisis o ataque, o situaciones donde no dispondría de ayuda o escapar pudiera resultar un tanto difícil: como el estar en una multitud, permanecer en una fila, el estar solo fuera de casa, permanecer solo en casa, el viajar en autobús, tren, o automóvil? | SÍ NO |
| 4) ¿Ha vivido o ha sido testigo de un acontecimiento extremadamente traumático, en el cual otras personas han muerto y otras personas y/o otras personas o usted mismo han estado amenazadas de muerte o en su integridad física?
Ejemplos de acontecimientos traumáticos: accidentes graves, atraco, violación, atentado terrorista, ser tomado de rehén, secuestro, incendio, descubrir un cadáver, muerte súbita de alguien cercano a usted, guerra o catástrofe natural | SÍ NO |
| 5) ¿Durante el pasado mes, ha revivido el evento de una manera angustiosa (ejemplo: lo ha soñado, ha tenido imágenes vívidas, ha reaccionado físicamente o ha tenido memorias intensas)? | SÍ NO |
| 6) ¿En los últimos 12 meses ha tomado tres o más bebidas alcohólicas en un período de tres horas en tres o más ocasiones? | SÍ NO |
| 7) ¿En el último mes ha aumentado su consumo de algún tipo de droga o medicina, en más de una ocasión, para sentirse mejor o para cambiar su estado de ánimo? | SÍ NO |
| 8) ¿En las últimas dos semanas, se ha sentido deprimido o decaído la mayor parte del día, casi todos los días? | SÍ NO |
| 9) ¿En las últimas dos semanas ha perdido el interés en la mayoría de las cosas o ha disfrutado menos de las cosas que usualmente le agradaban? | SÍ NO |
| 10) Durante este último mes: | SÍ NO |
| a. ¿Ha pensado que estaría mejor muerto o ha deseado estar muerto? | |
| b. ¿Ha querido hacerse daño? | |
| c. ¿Ha pensado en el suicidio? | |
| d. ¿Ha planeado cómo suicidarse? | |
| e. ¿Ha intentado suicidarse? | |
| 11) A lo largo de su vida: | SÍ NO |
| ¿Alguna vez ha intentado suicidarse? | |

HAD: Ansiedad/ Depresión ámbito hospitalario. Estado de ánimo de la última semana

1. Me siento tenso o “nervioso”.

- ☐ Todos los días
- ☐ Muchas veces
- ☐ A veces
- ☐ Nunca

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba

- ☐ Como siempre
- ☐ No lo bastante
- ☐ Sólo un poco
- ☐ Nada

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder

- ☐ Definitivamente si, y es muy fuerte
- ☐ Si, pero no es muy fuerte
- ☐ Un poco, pero no me preocupa
- ☐ Nada

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas

- ☐ Al igual que siempre lo hice
- ☐ No tanto ahora
- ☐ Casi nunca
- ☐ Nunca

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones

- ☐ La mayoría de las veces
- ☐ Con bastante frecuencia
- ☐ A veces, aunque no muy a menudo
- ☐ Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre

- ☐ Nunca
- ☐ No muy a menudo
- ☐ A veces
- ☐ Casi siempre

7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado

- ☐ Siempre
- ☐ Por lo general
- ☐ No muy a menudo
- ☐ Nunca



8. Me siento como si cada día estuviese más lento

- ☐ Por lo general, en todo momento
- ☐ Muy a menudo
- ☐ A veces
- ☐ Nunca

9. Tengo una sensación extraña, como de “aleteo” en el estómago

- ☐ Nunca
- ☐ En ciertas ocasiones
- ☐ Con bastante frecuencia
- ☐ Muy a menudo

10. He perdido interés por mi aspecto

- ☐ Totalmente
- ☐ No me preocupo tanto como debiera
- ☐ Podría tener un poco más de cuidado
- ☐ Me preocupo al igual que siempre

11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme

- ☐ Mucho
- ☐ Bastante
- ☐ No mucho
- ☐ Nada

12. Me siento optimista con respecto al futuro

- ☐ Igual que siempre
- ☐ Menos de lo que acostumbraba
- ☐ Mucho menos de lo que acostumbraba
- ☐ Nada

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

- ☐ Muy frecuentemente
- ☐ Bastante a menudo
- ☐ No muy a menudo
- ☐ Nada

14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de TV

- ☐ A menudo
- ☐ A veces
- ☐ No muy a menudo
- ☐ Rara vez

TEST DE APRENDIZAJE VERBAL ESPAÑA-COMPLUTENSE

ENSAYO 1

Escuche atentamente porque le voy a leer lo que vamos a hacer a continuación, supongamos que va a ir a la compra el lunes. Le voy a leer la lista de las cosas que tiene que comprar.

Escuche atentamente porque cuando haya terminado de leerla, le voy a pedir que me repita todas las cosas de esa lista que puede recordar. Puede decirlas en cualquier orden, pero ha de decir todas las que recuerde.

¿Ha comprendido bien lo que tiene que hacer?

SE LE PUEDE DECIR:

- ¿Algo más?
- ¿Esta seguro que no recuerda ninguna cosa más?

ENSAYO 2

Voy a repetirle la lista de la compra del lunes.

Escuche atentamente porque cuando haya terminado de leerla, le volveré a pedir que me repita todas las cosas que recuerde, en cualquier orden.

Ha de decirme también todas las cosas que haya dicho la primera vez.
¿Preparado?

ENSAYO 3-5

Voy a repetirle la lista de la compra del lunes. Escuche atentamente porque de nuevo, le pediré después que me diga todas las cosas que recuerde, en cualquier orden y sin dejarse las que me haya dicho las veces anteriores.

INTERFERENCIA

Supongamos ahora que va a ir a comprar también el martes. Voy a leerle una nueva lista de cosas que tiene que comprar. Cuando haya terminado de leerla le voy a pedir que, me diga todas las cosas que recuerde, en cualquier orden.



¿Preparado?

TAVEC RECUERDO LIBRE INMEDIATO

	LISTA LUNES	1	2	3	4	5	LISTA MARTES	1
1	TALADRADORA						ESPUMADERA	
2	LIMONES						CEREZAS	
3	CAZADORA						ATÚN	
4	AZAFRÁN						HIERBABUENA	
5	UVAS						KIWIS	
6	COMINO						BATIDORA	
7	MEDIAS						AJOS	
8	PALA						LENGUADOS	
9	LAUREL						PIMENTÓN	
10	MANDARINAS						FRESAS	
11	SIERRA						GALLOS	
12	ZAPATOS						PLATOS	
13	ROMERO						ALBARICOQUE	
14	PIÑA						TRUCHA	
15	TORNILLOS						ORÉGANO	
16	GUANTES						CAZUELA	
	INTRUSIONES						INTRUSIONES	
	CORRECTAS						CORRECTAS	
	INTRUSIÓN						INTRUSIÓN	
	PERSEVERACION						PERSEVERACION	
	EST. SEMÁNTICA						EST. SEMÁNTICA	
	EST. SERIAL						EST. SERIAL	

TAVEC RECUERDO LIBRE A CORTO PLAZO

Ahora dígame todas las que recuerda de la lista del lunes, las que le he leído cinco veces.

¿Preparado?

	LISTA LUNES	MCP	ESPECIAS	HERRAMIENTAS	FRUTAS	PRENDAS
1	TALADRADORA					
2	LIMONES					
3	CAZADORA					
4	AZAFRÁN					
5	UVAS					
6	COMINO					
7	MEDIAS					
8	PALA					
9	LAUREL					
10	MANDARINAS					
11	SIERRA					
12	ZAPATOS					
13	ROMERO					
14	PIÑA					
15	TORNILLOS					
16	GUANTES					
	INTRUSIONES					
	CORRECTAS					
	INTRUSIÓN					
	PERSEVERACION					
	EST. SEMÁNTICA					
	EST. SERIAL					

RECUERDO A CORTO PLAZO CON CLAVES SEMÁNTICAS

Dígame todas las cosas de la lista del lunes que son especias,, ahora todas las que son herramientas,....., ahora todas las que son frutas,, ahora todas las que son prendas de vestir,.....

HORA EXACTA



ORIENTACIÓN

Elemento	Respuesta	Puntuación	
1	¿Dígame su nombre completo	0	1
2	¿Cuántos años tiene?	0	1
3	¿Que día nació?	0	1
4	¿Donde nació?	0	1
5	Dígame el nombre de su madre	0	1
6	Dígame el nombre del presidente del gobierno	0	1
7	¿En que año estamos?	0	1
8	¿En que mes estamos?	0	1
9	¿Qué día del mes es hoy?	0	1
10	¿Cómo se llama este lugar?	0	1
11	¿En que ciudad estamos?	0	1
12	¿Qué día de la semana es hoy?	0	1
13	Sin mirar el reloj dígame que hora es Respuesta: —:— Hora real: —:— Diferencia en minutos	0	1
14	Dígame es usted diestro o zurdo		
15	Tiene problemas de oído		
16	Usa gafas para leer		
17	Es usted daltónico		

SPAN ATENCIONAL**SPAN ATENCIONAL**

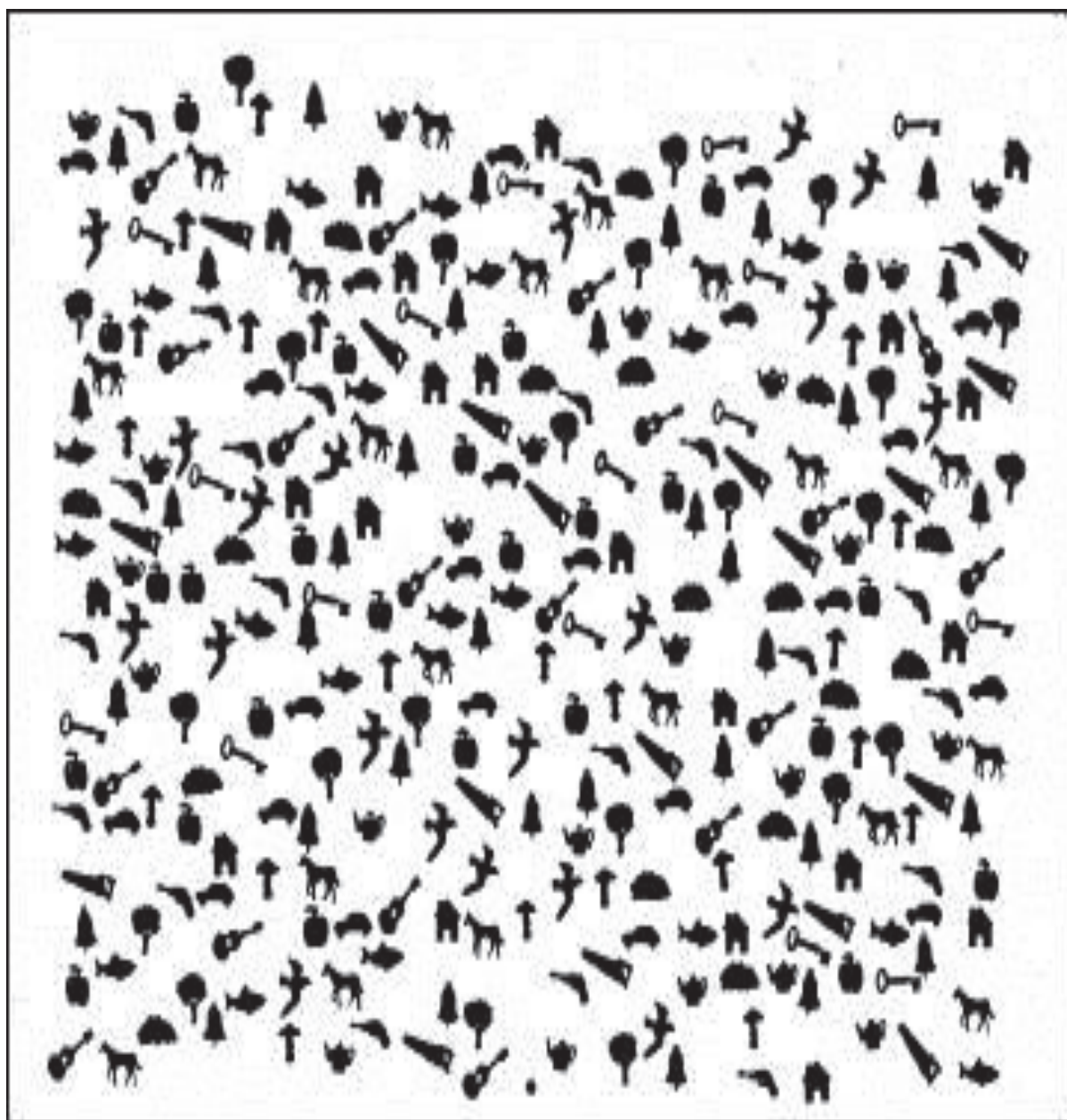
DÍGITOS DIRECTO (WMS-III)		Pt
1	1-7	
	6-3	
2	5-8-2	
	6-9-4	
3	6-4-3-9	
	7-2-8-6	
4	4-2-7-3-1	
	7-5-8-3-6	
5	6-1-9-4-7-3	
	3-9-2-4-8-7	
6	5-9-1-7-4-2-8	
	4-1-7-9-3-8-6	
7	5-8-1-9-2-6-4-7	
	3-8-2-9-5-1-7-4	
8	2-7-5-8-6-2-5-8-4	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8	
Puntuación directa		/16

DÍGITOS INVERSO (WMS-III)		Pt
1	2-4	
	5-7	
2	6-2-9	
	4-1-5	
3	3-2-7-9	
	4-9-6-8	
4	1-5-2-8-6	
	6-1-8-4-3	
5	5-3-9-4-1-8	
	7-2-4-8-5-6	
6	8-1-2-9-3-6-5	
	4-7-3-9-1-2-8	
7	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7-2-8-1-9-6-5-3	
Puntuación inversa		/14

Directo		Inverso	
Máximo:	/ 9	Máximo:	/ 8



TEST DE LA CAMPANA (TAREA DE CANCELACIÓN)

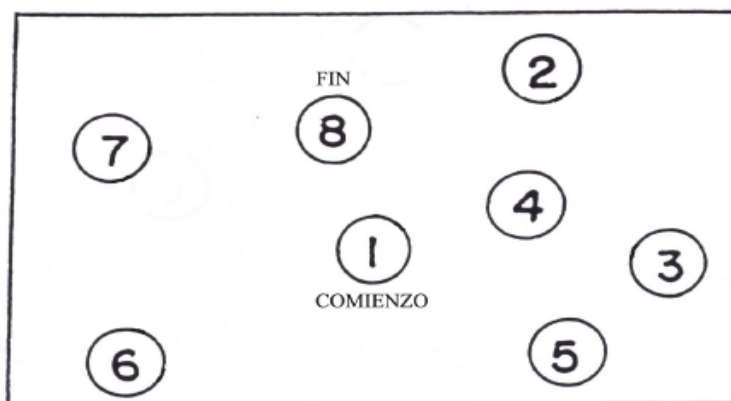


Numero errores	Numero omisiones	Tiempo en completar

TRAIL MAKING TEST

TRAIL MAKING

PARTE A

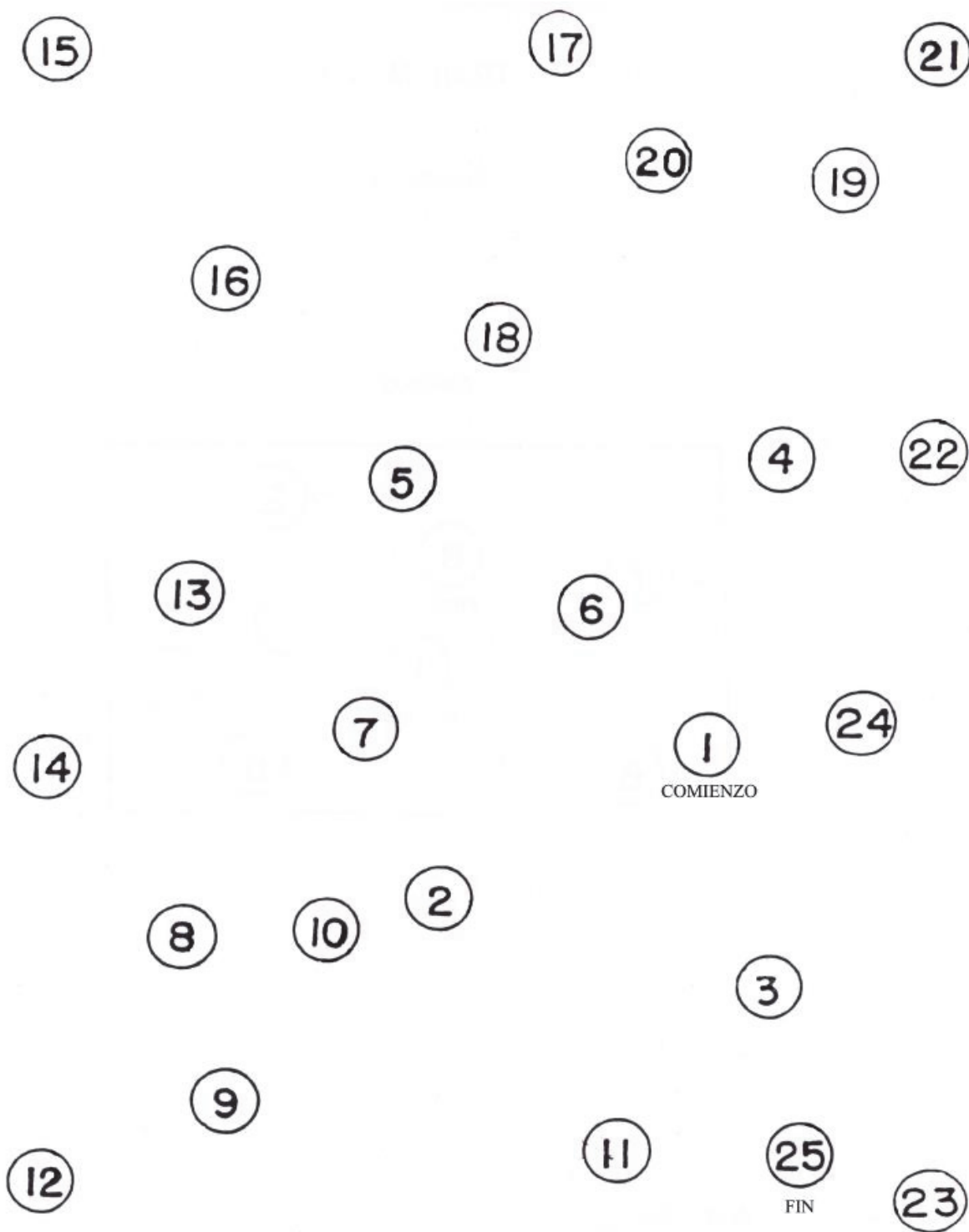


NOMBRE _____

FECHA _____

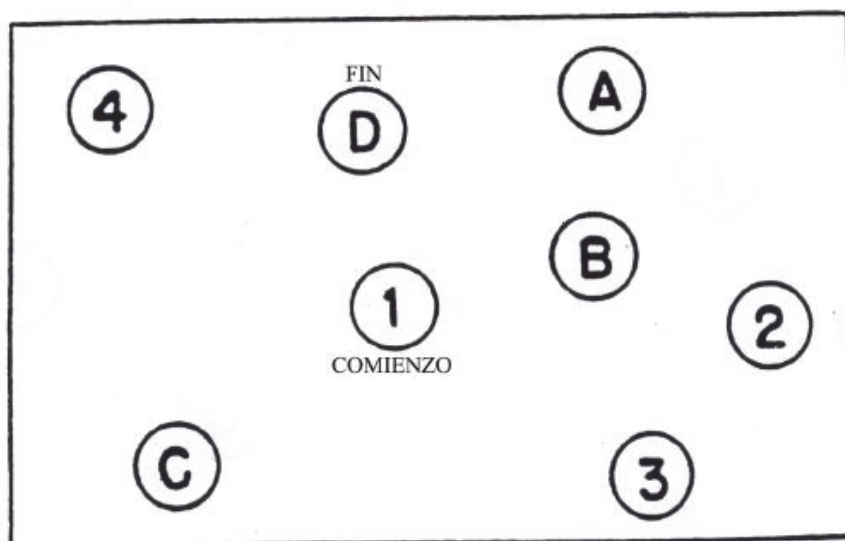
TIEMPO _____

Es _____



TRAIL MAKING

PARTE B

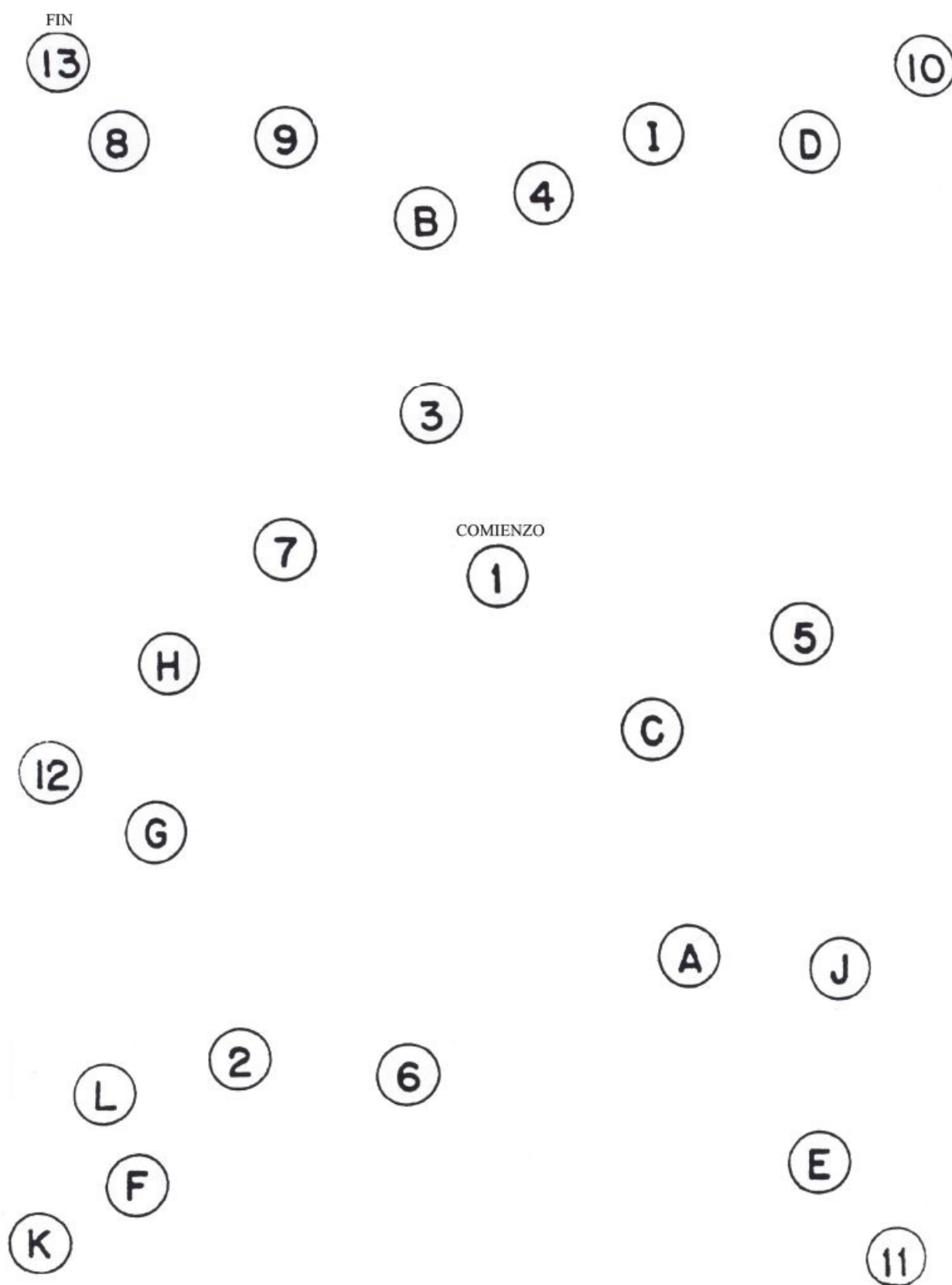


NOMBRE _____

FECHA _____

TIEMPO _____

Es _____



6. TAVEC RECUERDO LIBRE A LARGO PLAZO

Ahora dígame todas las que recuerda de la lista del lunes, las que le he leído cinco veces.

¿Preparado?

	LISTA LUNES	MCP	ESPECIAS	HERRAMIENTAS	FRUTAS	PRENDAS
1	TALADRADORA					
2	LIMONES					
3	CAZADORA					
4	AZAFRÁN					
5	UVAS					
6	COMINO					
7	MEDIAS					
8	PALA					
9	LAUREL					
10	MANDARINAS					
11	SIERRA					
12	ZAPATOS					
13	ROMERO					
14	PIÑA					
15	TORNILLOS					
16	GUANTES					
	INTRUSIONES					
	CORRECTAS					
	INTRUSIÓN					
	PERSEVERACION					
	EST. SEMÁNTICA					
	EST. SERIAL					

RECUERDO A LARGO PLAZO CON CLAVES SEMÁNTICAS

Dígame todas las cosas de la lista del lunes que son especias,, ahora todas las que son herramientas,....., ahora todas las que son frutas,, ahora todas las que son prendas de vestir,.....



RECONOCIMIENTO A LARGO PLAZO

Voy a leerle una lista de cosas que se pueden comprar. Después de cada cosa, diga SI si esa cosas estaba en la lista de la compra del lunes, y NO si no estaba en ella.

¿Preparado?

	RECONOCIMIENTO			RECONOCIMIENTO			RECONOCIMIENTO	
1	ZAPATOS	A	16	LIBROS	NR	31	GUANTES	A
2	ORÉGANO	BC	17	TALADRADORA	A	32	MANZANA	PR
3	LENGUADOS	NC	18	VITAMINAS	NR	33	PALILLOS	RF
4	RELOJ	NR	19	CLAVEL	RF	34	PIÑA	A
5	TIERRA	RF	20	UVAS	A	35	SIERRA	A
6	CANELA	PR	21	HILO	NR	36	ALBARICOQUES	BC
7	MEDIA	A	22	CHAQUETA	PR	37	ASPIRINA	RF
8	SABANAS	NR	23	LIMONES	A	38	CARTERA	NR
9	MECEDORA	RF	24	TRUCHA	NC	39	TORNILLOS	A
10	PALA	A	25	AZAFRÁN	A	40	BATIDORA	NC
11	MANDARINAS	A	26	SILBATOS	RF	41	TENAZAS	PR
12	CAZUELA	BC	27	AJO	BC	42	LAUREL	A
13	FRESAS	NC	28	CAZADORA	A	43	PLUMERO	RF
14	BOMBONES	RF	29	ALFOMBRA	NR	44	JABON	NR
15	COMINO	A	30	ROMERO	A	45		

CORRECCIÓN

A: Lista A		PR: Prototípicas	
BC: Lista B compartidas		RF: Relacion fonologica	
NC Lista B no compartidas		NR: No relacionadas	
OMISIONES (16-A)		FALSOS POSITIVOS	

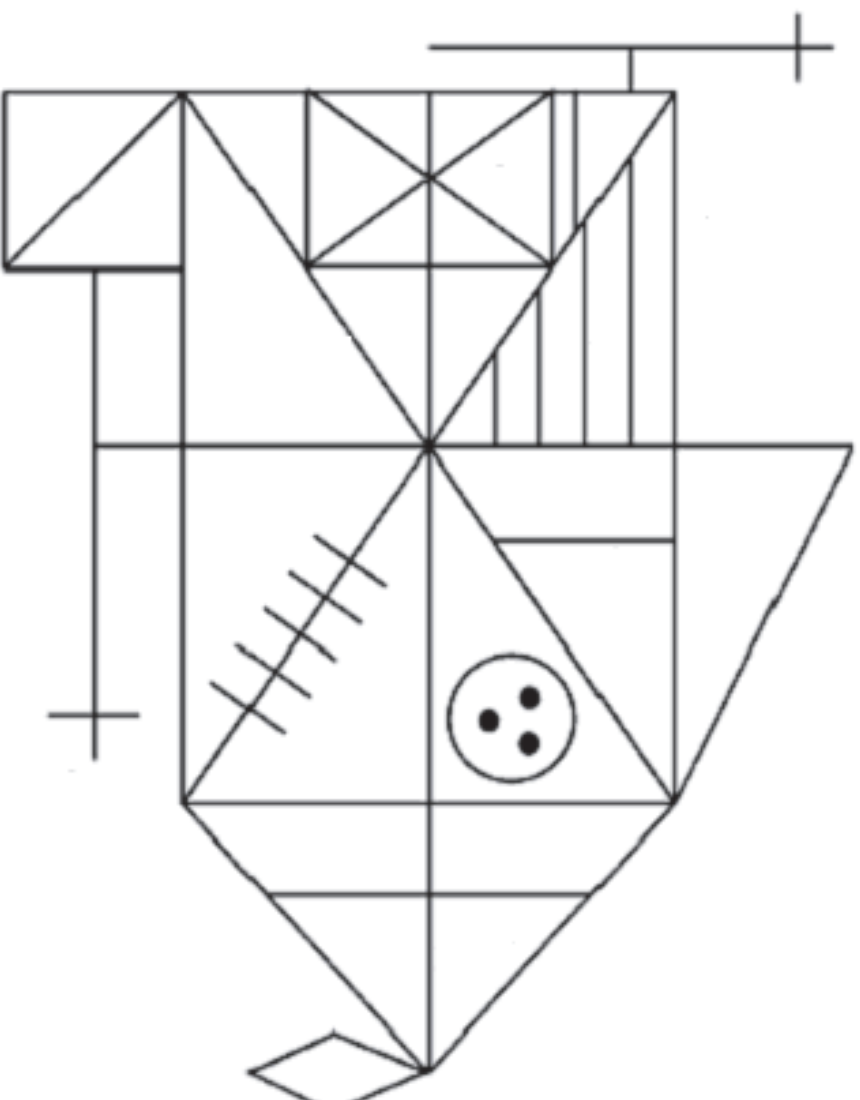
TEST DE ORGANIZACIÓN VISUAL DE HOPPER

tem	1 Punto	½ Punto	Respuesta	Puntuación
1	Pez			
2	Serrucho / Sierra			
3	Mesa / Banco			
4	Avión			
5	Pelota de béisbol /Otra pelota redonda (tenis, ...)	Pelota de rugby		
6	Martillo			
7	Perro / Oveja	Animal		
8	Camión	Coche		
9	Taza	Jarrón / Tarro		
10	Mano	Guante		
11	Manzana / Melocotón / etc	Fruta		
12	Cesta			
13	Tijeras			
14	Bastón / Vara			
15	Barco de vela / Barco/a			
16	Tetera para hervir / Hervidor			
17	Sillón	Sofá / Tresillo		
18	Vela			
19	Tetera (servir)			
20	Gato	Animal		
21	Flor			
22	Ratón / Cobaya / etc	Animal		
23	Libro			
24	Conejo	Animal		
25	Bloque / Cubo			
26	Faro	Torre / Castillo		
27	Zapato			
28	Llave			
28	Anillo			
30	Escoba / Fregona			

FIGURAS INCOMPLETAS DEL WAIS

Elemento		Respuesta	Puntuación		Elemento	Respuesta	Puntuación	
1	Peine		0	1	14	Espejo	0	1
2	Mesa		0	1	15	Silla	0	1
3	Cara		0	1	16	Rosas	0	1
4	Maletín		0	1	17	Cuchillo	0	1
5	Tren		0	1	18	Barca	0	1
6	Puerta		0	1	19	Cesta	0	1
7	Gafas		0	1	20	Ropas	0	1
8	Jarra		0	1	21	Taquillas	0	1
9	Alicates		0	1	22	Vaca	0	1
10	Hoja		0	1	23	Deportivas	0	1
11	Tarta		0	1	24	Mujer	0	1
12	Carrera		0	1	25	Granero	0	1
13	Chimenea		0	1	Puntuación directa (máx = 25)			

FIGURA COMPLEJA DE REY



COPIA DE LA FIGURA COMPLEJA DE REY- OSTERRIETH

		ITEM			
		2 =	1 =	0,5 =	0 =
		Correcto y bien situado	Mal situado o deformado.	Mal situado y deformado	Irreconocible o ausente
1	Cruz exterior contigua al ángulo superior izquierdo del rectángulo grande	0	½	1	2
2	Rectángulo grande, armazón de la figura.	0	½	1	2
3	Cruz de San Andrés, formada por las diagonales del rectángulo grande.	0	½	1	2
4	Mediana horizontal del rectángulo grande.	0	½	1	2
5	Mediana vertical del rectángulo grande.	0	½	1	2
6	Pequeño rectángulo interior (contiguo al lado izquierdo del rectángulo 2, limitado por las semidiagonales izquierdas de éste y cuyas diagonales se cortan sobre la mediana 4)	0	½	1	2
7	Cuatro líneas paralelas situadas en el triángulo formado por la mitad superior de la mediana vertical y de la mitad superior de la diagonal izquierda del rectángulo 2.	0	½	1	2
8	Cuatro líneas paralelas situadas en el triángulo formado por la mitad superior de la mediana vertical y de la mitad superior de la diagonal izquierda del rectángulo 2.	0	½	1	2
9	Triángulo rectángulo formado por el lado superior del rectángulo 2, la prolongación de la mediana vertical 5 y el segmento que une ambos.	0	½	1	2
10	Pequeña perpendicular al lado superior del rectángulo 2, situada debajo del elemento 9.	0	½	1	2
11	Círculo con tres puntos inscritos, situado en el sector superior derecho del rectángulo 2.	0	½	1	2
12	Cinco líneas paralelas entre sí y perpendiculares a la mitad inferior de la diagonal derecha del rectángulo.	0	½	1	2
13	Dos lados iguales que forman el triángulo isósceles construido sobre el lado derecho del rectángulo 2, por la cara exterior de éste.	0	½	1	2
14	Pequeño rombo situado en el vértice extremo del triángulo 13.	0	½	1	2
15	Segmento situado en el triángulo 13 paralelamente al lado derecho del rectángulo 2.	0	½	1	2
16	Prolongación de la mediana horizontal y que constituye la altura del triángulo 13.	0	½	1	2
17	Cruz de la parte inferior comprendiendo en ella el brazo paralelo al lado inferior del rectángulo 2 y la pequeña prolongación de la mediana 5 que la une a este lado.	0	½	1	2
18	Cuadrado situado en el extremo inferior izquierdo del rectángulo 2, prolongación del lado izquierdo, comprendiendo también su diagonal.	0	½	1	2
TOTAL					/36
COMIENZO PLANIFICADO		0	1	TIEMPO (en segundos)	

FIGURA COMPLEJA DE REY

TAREA DE GO-NO GO

TAREA “GO NO-GO”

A: Cada 1 golpe va a dar 2 y por cada 2 dar 1

Total Errores	
----------------------	--

Secuencia: 1 2 2 2 1 1 2 1 2 1 1 1 2 2 1 1 2 1 2 2

B: Cada 1 golpe dar 2 y por cada 2 NO DAR

Errores Tipo (1)		Errores Tipo (2)		Total Errores	
-------------------------	--	-------------------------	--	----------------------	--

Secuencia: 1 2 2 2 1 1 2 1 2 1 1 1 2 2 1 1 2 1 2 2



$$1 \rightarrow 2$$

$$2 \rightarrow 1$$

$$1 \rightarrow 2$$

$$2 \rightarrow \emptyset$$

MEMORIA INMEDIATA FIGURA COMPLEJA REY (a los 3 minutos)

ITEM			
2 =	1 =	0,5 =	0 =
Correcto y bien situado	Mal situado o deformado.	Mal situado y deformado	Irreconocible o ausente
1	Cruz exterior contigua al ángulo superior izquierdo del rectángulo grande	0	½ 1 2
2	Rectángulo grande, armazón de la figura.	0	½ 1 2
3	Cruz de San Andrés, formada por las diagonales del rectángulo grande.	0	½ 1 2
4	Mediana horizontal del rectángulo grande.	0	½ 1 2
5	Mediana vertical del rectángulo grande.	0	½ 1 2
6	Pequeño rectángulo interior (contiguo al lado izquierdo del rectángulo 2, limitado por las semidiagonales izquierdas de éste y cuyas diagonales se cortan sobre la mediana 4)	0	½ 1 2
7	Cuatro líneas paralelas situadas en el triángulo formado por la mitad superior de la mediana vertical y de la mitad superior de la diagonal izquierda del rectángulo 2.	0	½ 1 2
8	Cuatro líneas paralelas situadas en el triángulo formado por la mitad superior de la mediana vertical y de la mitad superior de la diagonal izquierda del rectángulo 2.	0	½ 1 2
9	Triángulo rectángulo formado por el lado superior del rectángulo 2, la prolongación de la mediana vertical 5 y el segmento que une ambos.	0	½ 1 2
10	Pequeña perpendicular al lado superior del rectángulo 2, situada debajo del elemento 9.	0	½ 1 2
11	Círculo con tres puntos inscritos, situado en el sector superior derecho del rectángulo 2.	0	½ 1 2
12	Cinco líneas paralelas entre sí y perpendiculares a la mitad inferior de la diagonal derecha del rectángulo.	0	½ 1 2
13	Dos lados iguales que forman el triángulo isósceles construido sobre el lado derecho del rectángulo 2, por la cara exterior de éste.	0	½ 1 2
14	Pequeño rombo situado en el vértice extremo del triángulo 13.	0	½ 1 2
15	Segmento situado en el triángulo 13 paralelamente al lado derecho del rectángulo 2.	0	½ 1 2
16	Prolongación de la mediana horizontal y que constituye la altura del triángulo 13.	0	½ 1 2
17	Cruz de la parte inferior comprendiendo en ella el brazo paralelo al lado inferior del rectángulo 2 y la pequeña prolongación de la mediana 5 que la une a este lado.	0	½ 1 2
18	Cuadrado situado en el extremo inferior izquierdo del rectángulo 2, prolongación del lado izquierdo, comprendiendo también su diagonal.	0	½ 1 2
TOTAL			/36
COMIENZO PLANIFICADO	0	1	TIEMPO (en segundos)

FIGURA COMPLEJA DE REY



VOCABULARIO DE BOSTON

TEST DE BOSTON	Correcto	Semántica	Fonológica
1. <u>CAMA</u> (un mueble)			
2. <u>ARBOL</u> (crece en el campo)			
3. <u>LAPIZ</u> (sirve para escribir)			
4. <u>CASA</u> (tipo de construcción)			
5. <u>RELOJ</u> (para mirar la hora)			
6. <u>TIJERAS</u> (sirve para cortar)			
7. <u>PEINE</u> (para arreglarse el pelo)			
8. <u>FLOR</u> (crece en un jardín)			
9. <u>MARTILLO</u> (lo usa el carpintero)			
10. <u>SACAPUNTAS</u> (sirve para afilar)			
11. <u>HELICOPTERO</u> (para viajar por el aire)			
12. <u>ESCOBA</u> (sirve para limpiar)			
13. <u>PULPO</u> (animal que vive en el mar)			
14. <u>ZANAHORIA</u> (algo para comer)			
15. <u>PERCHA</u> (se encuentra en un armario)			
16. <u>TERMÓMETRO</u> (para tomar la temperatura)			
17. <u>CAMELLO</u> (un animal)			
18. <u>MASCARA</u> (parte de un disfraz)			
19. <u>MAGDALENA</u> (algo para comer)			
20. <u>BANCO</u> (sirve para sentarse)			
21. <u>RAQUETA</u> (se utiliza en un deporte)			
22. <u>CARACOL</u> (un animal)			
23. <u>VOLCAN</u> (un tipo de montaña)			
24. <u>PEZ ESPADA</u> (animal que vive en el mar)			
25. <u>DARDO</u> (sirve para arrojar)			
26. <u>CANOA</u> (se usa en el agua)			
27. <u>GLOBO</u> (un tipo de mapa)			
28. <u>CORONA</u> (la usan los reyes)			
29. <u>CASTOR</u> (un animal)			
30. <u>ARMONICA</u> (un instrumento musical)			
31. <u>RINOCERONTE</u> (un animal)			
32. <u>BELLOTA</u> (proviene de un árbol)			
33. <u>IGLU</u> (un tipo de casa)			
34. <u>ZANCOS</u> (se usan para caminar)			
35. <u>DOMINO</u> (un juego)			
36. <u>CACTUS</u> (algo que crece)			
37. <u>ESCALERA</u> (sirve para subir)			
38. <u>ARPA</u> (un instrumento musical)			
39. <u>HAMACA</u> (sirve para descansar)			
40. <u>CERRADURA</u> (para abrir la puerta)			
41. <u>PELICANO</u> (un pájaro)			
42. <u>FONENDOSCOPIO</u> (lo usan los médicos)			
43. <u>PIRAMIDE</u> (se encuentra en Egipto)			
44. <u>BOZAL</u> (se utiliza para lo perros)			
45. <u>UNICORNIO</u> (animal de la mitología)			
46. <u>EMBUDO</u> (sirve para verter un líquido)			
47. <u>ACORDEON</u> (un instrumento musical)			
48. <u>AGUJA</u> (se usa para coser)			
49. <u>ESPARRAGO</u> (algo para comer)			
50. <u>COMPAS</u> (sirve par dibujar)			
51. <u>CHUPETE</u> (lo usan lo bebés)			
52. <u>TRIPODE</u> (lo usan los fotógrafos)			
53. <u>PERGAMINO</u> (un tipo de documento)			
54. <u>PINZA</u> (un utensilio)			
55. <u>ESFINGE</u> (se encuentre en Egipto)			
56. <u>YUGO</u> (para animales de tiro)			
57. <u>REGADERA</u> (se usa en un jardín)			
58. <u>PALETA</u> (la usan los artistas)			
59. <u>TRANSPORTADOR</u> (para medir ángulos)			
60. <u>ABACO</u> (sirve para contar)			

CORRECTAS: _____ + _____ (semántica) = _____ /60

Fonológicas: _____

FLUIDEZ VERBAL

FAS

	F	A	S
0-15			
16-30			
31-45			
46-60			
Σ			
Intrus.			
Persev.			
TOTAL CORRECTAS			
TOTAL INTRUSIONES			
TOTAL PERSEVERACIONES			



Tiempo	Animales
1-15	
16-30	
31-45	
46-60	
Total	
Intrusiones	
Perseverac	

CONTROL MENTAL

Elemento	Orden correcto respuesta	Tmp	Error	Segundos adicional	Puntuación					
1-20	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20		2 → 0 1 → 1 0 → 2	7 = 0 5-6 = 1 4 = 2 1-3 = 3	0	1	2	3	4	5
Alfabe	A B C D E F G H I J K L M N Ñ O P Q R S T V W X Y Z		2 → 0 1 → 1 0 → 2	7 = 0 5-6 = 1 4 = 2 1-3 = 3	0	1	2	3	4	5
Días	Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo		2 → 0 1 → 1 0 → 2	4 = 0 2-3 = 1 1 = 2-3	0	1	2	3	4	5
Meses	Enero Febrero Marzo Abril Mayo Junio Julio Agosto Septiembre Octubre Noviembre Diciembre		2 → 0 1 → 1 0 → 2	5 = 0 4 = 1 1-3 = 2-3	0	1	2	3	4	5
20-1	20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1		2 → 0 1 → 1 0 → 2	11 = 0 8-10 = 1 6-7 = 2 1-5 = 3	0	1	2	3	4	5
Días invrs	Domingo Sábado Viernes Jueves Miércoles Martes Lunes		2 → 0 1 → 1 0 → 2	6 = 0 5 = 1 4 = 2 1-3 = 3	0	1	2	3	4	5
Meses invrs	Diciembre Noviembre Octubre Septiembre Agosto Julio Junio Mayo Abril Marzo Febrero Enero		2 → 0 1 → 1 0 → 2	17 = 0 16-12 = 1 11-10 = 2 9-1 = 3	0	1	2	3	4	5
6 y día	0/Lunes 6/Martes 12/Miércoles 18/Jueves 24/Viernes 30/Sábado 36/Domingo		2 → 0 1 → 1 0 → 2	21 = 0 20-16 = 1 15-13 = 2 12-1 = 3	0	1	2	3	4	5



LETRAS Y NÚMEROS

N		SPAN LETRAS-DÍGITOS (WMS-III)	Pt
1	Intento 1	L - 2 (2 - L)	
	Intento 2	6 - P (6 - P)	
	Intento 3	B - 5 (5 - B)	
2	Intento 1	F - 7 - L (7 - F - L)	
	Intento 2	R - 4 - D (4 - D - R)	
	Intento 3	H - 1 - 8 (1 - 8 - H)	
3	Intento 1	T - 9 - A - 3 (3 - 9 - A - T)	
	Intento 2	V - 1 - J - 5 (1 - 5 - J - V)	
	Intento 3	7 - N - 4 - L (4 - 7 - L - N)	
4	Intento 1	8 - D - 6 - G - 1 (1 - 6 - 8 - D - G)	
	Intento 2	K - 2 - C - 7 - S (2 - 7 - C - K - S)	
	Intento 3	5 - P - 3 - Y - 9 (3 - 5 - 9 - P - Y)	
5	Intento 1	M - 4 - E - 7 - Q - 2 (2 - 4 - 7 - E - M - Q)	
	Intento 2	W - 8 - H - 5 - F - 3 (3 - 5 - 8 - F - H - W)	
	Intento 3	6 - G - 9 - A - 2 - S (2 - 6 - 9 - A - G - S)	
6	Intento 1	R - 3 - B - 4 - Z - 1 - C (1 - 3 - 4 - B - C - R - Z)	
	Intento 2	5 - T - 9 - J - 2 - X - 7 (2 - 5 - 7 - 9 - J - T - X)	
	Intento 3	E - 1 - H - 8 - R - 4 - D (1 - 4 - 8 - D - E - H - R)	
7	Intento 1	5 - H - 9 - S - 2 - N - 6 - A (2 - 5 - 6 - 9 - A - H - N - S)	
	Intento 2	D - 1 - R - 9 - B - 4 - K - 3 (1 - 3 - 4 - 9 - B - D - K - R)	
	Intento 3	7 - M - 2 - T - 6 - F - 1 - Z (1 - 2 - 6 - 7 - F - M - T - Z)	
Puntuación			/21

TEST DEL ZOO

Versión 1

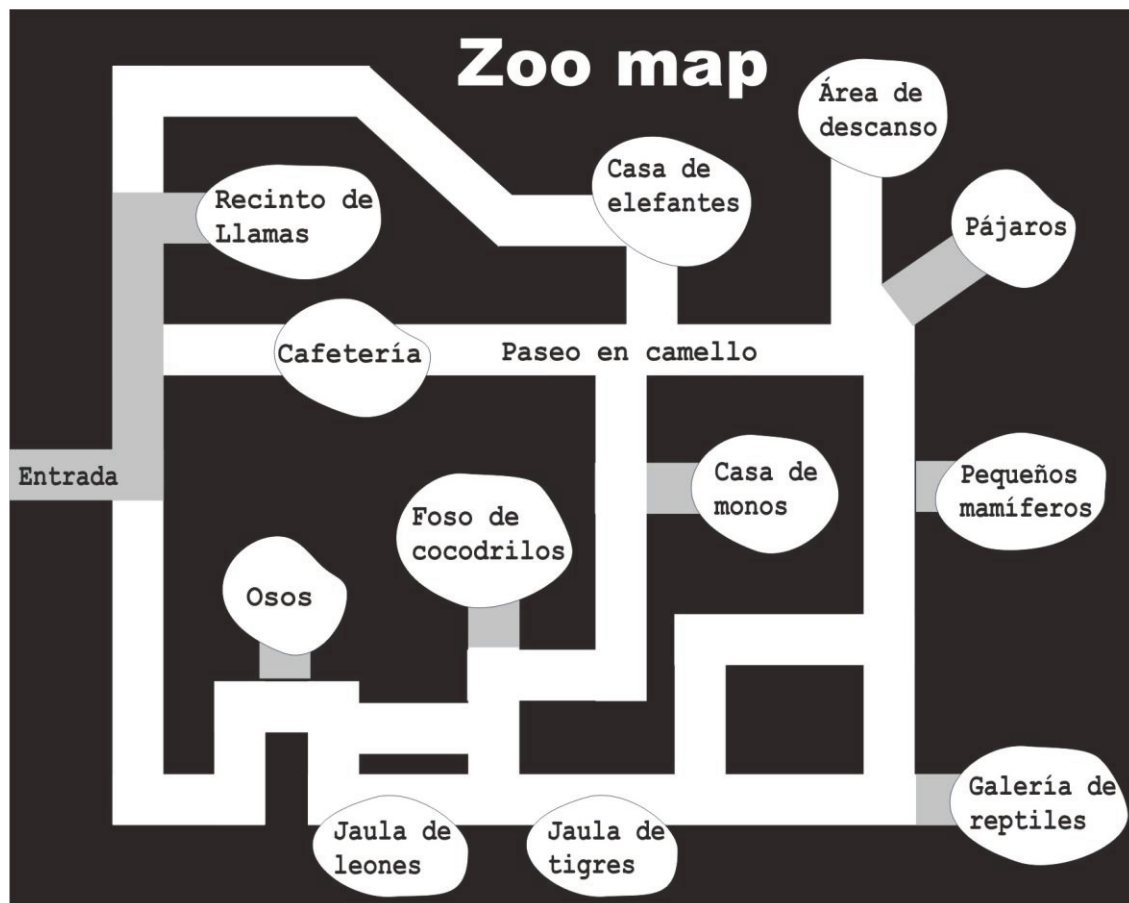
Reglas

Imagina que estás visitando un zoo. Tu tarea es planificar una ruta para visitar los siguientes puntos (no necesariamente en este orden):

1. La casa de los **elefantes**
2. La jaula de los **leones**
3. El recinto de la **llamas**
4. La **cafetería**
5. Los **osos**
6. La exposición de **pájaros**

Cuando planifiques la ruta tienes que seguir las siguientes normas:

1. Comenzar en la entrada y terminar en el área de descanso.
2. Puedes usar los caminos sombreados tantas veces como quieras, pero los que están sin sombrear sólo los puedes usar una vez.
3. Puedes hacer solo un paseo por camello.





TEST DEL ZOO

Versión 2

Reglas

Imagina que estás visitando un zoo. Tu tarea es visitar los siguientes puntos en el orden en que se indica:

1. Desde la entrada, visita el recinto de las llamas.
2. Del recinto de las llamas visita la casa de los elefantes.
3. Después de visitar a los elefantes vete a la cafetería por refrescos.
4. Desde la cafetería ve a ver a los osos.
5. Visita a los leones después de los osos.
6. Desde los leones haz tu propio camino a la exposición de pájaros.
7. Finalmente, termina tu visita en el área de descanso.

Cuando planifiques la ruta tienes que seguir las siguientes normas:

1. Comenzar en la entrada y terminar en el área de descanso.
2. Puedes usar los caminos sombreados tantas veces como quieras, pero los que están sin sombrear sólo los puedes usar una vez.
3. Puedes hacer solo un paseo por camello.



VERSIÓN 1

- Situar una fotocopia de la versión 1 del mapa del zoo frente al sujeto.
- *Aquí tienes el mapa del zoo. Tu tarea es planificar una ruta para visitar todos los lugares indicados en las instrucciones.*
- Permitir que el sujeto lea las instrucciones (en voz alta).
- Aclarar las reglas leyéndolas una vez más.
- *Mientras, usaré este cronómetro para ver cuánto tardas en hacer la tarea, el tiempo realmente no es importante.*
- Empezar a cronometrar.
- (Apéndice 9.3, pag 23)

Secuencia del sujeto	1 punto x respuesta correcta	Respuestas correctas	Ocasiones en que usa una ruta más de 1 vez.
		Entrada	A
		Llamas/café/elefantes	B
		Elefantes/café	C
		Café/elefantes/llamas	D
		Osos	E
		Leones	F
		Pájaros	G
		Área de picnic	H
			I
			J
			K
			L
			M

Puntuación de secuencia	
Tiempo de planificación	

TOTAL	
Tiempo total	

Errores

No total de ocasiones en que usó una ruta más de 1 vez (arriba)		
No de desviaciones de las rutas (atajar por el campo)		
No de fracasos en trazar una línea continua		
No de lugares inapropiados visitados		
Total de errores		
Puntuación directa en la versión 1 = puntuación de secuencia menos total de errores		



VERSIÓN 2

Al día siguiente regresas al zoo para otra visita..

Secuencia del sujeto	1 punto x respuesta correcta	Respuestas correctas	Ocasiones en que usa una ruta más de 1 vez.	
		Entrada	A	
		Llamas	B	
		Elefantes	C	
		Café	D	
		Osos	E	
		Leones	F	
		Pájaros	G	
		Área de picnic	H	
			I	
			J	
			K	
			L	
			M	

Puntuación de secuencia		TOTAL	
Tiempo de planificación		Tiempo total	

Errores

No total de ocasiones en que usó una ruta más de 1 vez (arriba)		
No de desviaciones de las rutas (atajar por el campo)		
No de fracasos en trazar una línea continua		
No de lugares inapropiados visitados		
Total de errores		
Puntuación directa en la versión 2 = puntuación de secuencia menos total de errores		

Añadir las puntuaciones directas de las versiones 1 y 2	Puntuación directa	Perfil puntuación	Perfil puntuación
	16	4	
	11-15	3	
	6-10	2	
	1-5	1	
	≤ 0	0	

Si el tiempo de planificación en la versión 2 supera los 15" se resta 1 punto del perfil de puntuación.

Si el tiempo en la versión 2 supera los 123" restar 1 punto del perfil puntuación.

Perfil de puntuación total

